

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian–Albrechts-Universität zu Kiel

**Intraoperative Effekte einer frühen, zielgerichteten hämodynamischen Optimierung
mittels des nicht invasiven Nexfin®-Monitorsystems anhand eines
allgemeinchirurgischen Patientenkollektivs**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Lukas Vellmer

aus Göttingen

Kiel 2020

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Jochen Renner
2. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Martin Laudien
Tag der mündlichen Prüfung:	15.04.2021
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	02.02.2021
	gez.: Prof. Dr. Franziska Theilig
	(Vorsitzende des Ausschusses für Promotion)

Inhalt

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 EINFÜHRUNG	1
1.2 BASIS MONITORING	3
1.2.1 BEDEUTUNG DES HERZZEITVOLUMENS UND DER DYNAMISCHEN VORLASTPARAMETER.....	5
1.2.2 VOLUMENSTATUS	8
1.3 FRÜHE ZIELGERICHTETE VOLUMENTHERAPIE	10
1.4 ZIELSETZUNG.....	11
2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	12
2.1 STUDIENAUFBAU	12
2.2 MONITORING IM PERI- UND INTRAOPERATIVEN UMFELD	16
2.3 MESSMETHODEN ZUR BESTIMMUNG DES HERZZEITVOLUMENS	17
2.3.1 PULSKONTURANALYSE.....	19
2.3.2 METHODIK UND BEDEUTUNG DER DYNAMISCHEN PARAMETER.....	21
2.3.3 PRINZIP DER FINGERPLETHYSMOGRAPHIE NACH PENAZ.....	24
2.4 NEXFIN HD® MONITORSYSTEM.....	25
2.5 MEDIKAMENTE UND PLASMAERSATZLÖSUNGEN.....	27
2.5.1 INOTROPIKA UND VASOPRESSOREN.....	27
2.5.1.1 CAFEDRIN-THEODRENALIN (AKRINOR®).....	27
2.5.1.2 NORADREANALIN (ARTERENOL®).....	27
2.5.1.3 DOBUTAMIN (DOBUTREX®)	28
2.5.2.1 PLASMAERSATZLÖSUNGEN	28
2.5.2.1 KRISTALLOIDE LÖSUNGEN/ BALANCIERTE LÖSUNGEN (STEROFUNDIN ISO®)	29
2.5.2.2 KOLLOIDALE LÖSUNGEN (HYDROXYETHYLSTÄRKE).....	30
2.6 STATISTIK.....	31
3. ERGEBNISSE	32
3.1 ALLGEMEIN	32
3.1.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	32
3.1.2 ART DER OPERATIVEN EINGRIFFE	33
3.2 FLÜSSIGKEITSBILANZ UND INTRAOPERATIVE VOLUMEN-, KATECHOLAMIN- & INOTROPIKAGABE	34
3.2.1 INTRAOPERATIVE FLÜSSIGKEITSBILANZ IM ALLGEMEINEN GRUPPENVERGLEICH	34
3.2.2 INTRAOPERATIVE VOLUMENSUBSTITUTION MIT KRISTALLOIDER UND KOLLOIDALER FLÜSSIGKEIT IM GRUPPENVERGLEICH	35
3.2.3 INTRAOPERATIVE KATECHOLAMINGABE IM GRUPPENVERGLEICH.....	37

3.3 INTRAOPERATIVES HÄMODYNAMISCHES MONITORING: ZIELGRÖßEN & UNTERGEORDNETE PARAMETER	38
3.3.1 INTRAOPERATIVER HERZINDEX.....	39
3.3.2 INTRAOPERATIVE PULSDRUCKVARIATION (PPV)	40
3.3.3 INTRAOPERATIVER MITTLERER ARTERIELLER DRUCK IM GRUPPENVERGLEICH	41
3.3.4 INTRAOPERATIVER ZENTRAL VENÖSER DRUCK	41
3.3.5 SURROGATPARAMETER FÜR DIE GEWEBEOXYGENIERUNG: ScvO ₂	43
3.4 EINFLUSS VON VOLUMEN UND INOTROPIKA AUF DIE HÄMODYNAMISCHEN ZIELGRÖßEN.....	43
3.4.1 HERZINDEX UND PPV- ZWEI ZIELGRÖßEN IM INTERNEN GRUPPENVERGLEICH.....	43
3.4.2 HERZINDEX UND MITTLERER ARTERIELLER DRUCK.....	45
3.4.3 GRAPHISCHER VERGLEICH DER KLASSISCHEN VOLUMENPARAMETER MIT DER PULSDRUCKVARIATION	46
3.4.4 HERZINDEX UND DIE GABE VON DOBUTAMIN IN DER STUDIENGRUPPE.....	47
3.5 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN UND KRANKENHAUSVERWEILDAUER	47
<u>4. DISKUSSION</u>	<u>49</u>
4.1 INTRAOPERATIVES HÄMODYNAMISCHES MONITORING UND FRÜHE, ZIELGERICHTETE THERAPIE	53
4.2 KRANKENHAUSVERWEILDAUER UND POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	61
4.3 STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV	63
4.4 DATENERHEBUNG MITTELS DES NICHT-INVASIVEN NEXFIN HD MONITORS- PULSKONTURANALYSE UND HERZINDEX TREND MESSUNG	65
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>68</u>
<u>6. ANHANG.....</u>	<u>70</u>
6.1 LITERATURVERZEICHNIS	70
6.2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	84
6.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	87
6.4 TABELLENVERZEICHNIS.....	88
6.5 STUDIENPROTOKOLL	89
6.6. ETHIKANTRAG	101
7. PUBLIKATIONEN.....	102
8. DANKSAGUNG	103

1. Einleitung

1.1 Einführung

Im heutigen klinischen Alltag spielt die hämodynamische Überwachung eine zentrale Rolle zur Therapiekontrolle und Optimierung. In den letzten Jahren ist es deswegen zu einer Zunahme von neuen Therapiestrategien, gesteuert durch ein hämodynamisches Monitoring jeglicher Art gekommen. Eine dieser neuen Strategie ist die frühe, zielgerichtete Therapie, im englischen Sprachraum als *Early Goal Directed Therapy (EGDT)* bezeichnet, welche eine Verbesserung des Sauerstoffangebots durch eine Optimierung der Volumen- und Katecholamintherapie, reguliert durch ein funktionelles hämodynamisches Monitoring, ermöglicht. Studien der letzten Jahre zeigten, dass diese Therapiestrategie die Morbidität und Mortalität bei gewissen Patienten senken konnte (Gan et al. 2002; Hamilton et al. 2011; Colantonio et al. 2015). Besonders bei Hochrisikopatienten, welche ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei chirurgischen Eingriffen aufweisen, indiziert eine derartige Therapie die signifikanteste Reduktion der Morbidität und Mortalität (Kern & Shoemaker 2002; Rollins & Lobo 2016). Bei Patienten mit moderatem Risiko hingegen konnte bis jetzt nur eine Reduktion der Komplikationsrate nachgewiesen werden (Cecconi et al. 2012).

Das im perioperativen Setting üblicherweise verwendete Basis Monitoring, wie die nicht-invasive Blutdruckmessung und das EKG, reicht allein oft nicht aus, um die Parameter zu bestimmen, welche benötigt werden um eine frühe, zielgerichtete Therapie zur Vermeidung von Organhypoperfusion zu steuern. Als hilfreich zur Steuerung und Optimierung einer solchen frühen, zielgerichteten Therapie mit Volumen und Katecholaminen haben sich vor allem flussbasierte und dynamische Marker, wie das Herzzeitvolumen (HZV), die Pulsdruck-Variation (*pulse pressure variation*, PPV) und die Schlagvolumen-Variation (SVV), gezeigt (Gurgel & do Nascimento 2011).

Seit Jahren führt die enge Verknüpfung von HZV und Volumenstatus und die möglichen Optimierungsschritte einer verbesserten Volumentherapie, beziehungsweise Flüssigkeitsbilanzierung, die sich hieraus ergeben, zu einer Vielzahl von Studien und Metaanalysen zu diesem Thema. Allein im letzten Jahr ergab eine Datenbank-/Literaturrecherche über 1000 Einträge zu dem Thema „Flüssigkeitsmanagement (*fluid management*)“ und auch die Suche nach dem Thema „Hämodynamisches Monitoring“ ergibt ähnlich viele Beiträge und zeigt wie allgegenwärtig diese Themen sind.

Eine Metaanalyse zu diesem Thema von Boldt zeigte, dass nicht die eine perfekte Volumentherapie existiert und überspitzt formuliert die Durchführung dieser, auf alten Dogmata und persönlichen Erfahrung und Einstellungen beruht (Boldt 2003). Nichtsdestotrotz bedeutet die

Verbesserung der Volumentherapie meist auch eine Verbesserung des Wohlbefindens der therapierten Patienten.

Einer der Gründe, warum eine frühe, zielgerichtete Therapie bis jetzt meistens nur bei Hoch-Risiko-Patienten Anwendung findet, ist, dass die flussbasierten und dynamischen Marker im klinischen Alltag größtenteils invasiv bis minimal-invasiv durch Thermodilutionsverfahren bestimmt werden müssen, welche bei Patienten mit moderatem Risiko weniger indiziert sind. Neue Verfahren hingegen, wie der Nexfin HD Monitor, ermöglichen über die Pulskonturanalyse und die pneumatische Fingermanschette eine kontinuierliche, nicht-kalibrierte und nicht-invasive valide Methode zur Bestimmung dieser Parameter bei Patienten aller Risikogruppen. Diese Technik ermöglicht es eine Studie durchzuführen, in der die Durchführbarkeit einer frühen, zielgerichteten Therapie bei Patienten mit moderatem bis erhöhten Risiko, gesteuert durch ein vollständig nicht-invasives Verfahren, und der Einfluss dieser Therapie auf die intraoperative Verabreichung von Volumen und Katecholaminen geprüft wird.

Der erste Schwerpunkt der Arbeit liegt somit in der Durchführbarkeit einer intraoperativen frühen, zielgerichteten Therapie mittels des Nexfin HD Monitor und der Einfluss dieser Therapie auf die intraoperativen flussbasierten und dynamischen Parameter und den Volumen- und Katecholaminverbrauch der Patienten um die Zielwertebereiche des Therapiealgorithmus zu erreichen.

Der zweite Schwerpunkt liegt auf der Fragestellung, ob eine Therapie dieser Art eine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität herbeiführt.

Nebenwirkungen von großen chirurgischen Eingriffen betreffen häufig das kardiozirkulatorische System und bergen intra- aber auch postoperativ Risiken für den Patienten und den Operateur und sind daher eine Herausforderung für die betreuenden Anästhesisten. Aus diesem Grund hat eine gute Überwachung, möglichst aller Organfunktionen, eine große tragende Rolle im intraoperativen Management eines Patienten.

1.2 Basis Monitoring

Neben den klinischen und stark untersucherabhängigen Überwachungsmethoden, wie Inspektion, Palpitation, Perkussion und Auskultation zur Einschätzung des kardiozirkulatorischen Status des Patienten haben sich weitere sogenannte Basis Monitoring Verfahren mittels technischer Hilfsmittel im klinischen Alltag etabliert

Zum klinischen hämodynamischen Basis Monitoring werden, nach S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten, Bestimmung des Herzrhythmus und der Frequenz mittels Elektrokardiogramm, Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung durch Pulsoxymetrie, invasive und nicht-invasive Ermittlung des Blutdrucks, Temperaturmessung, Quantifizierung der Urinausscheidung zur Abschätzung der renalen Funktion und des Volumenverlustes und Bilanzierung des restlichen Flüssigkeitshaushalts empfohlen (Carl et al. 2009).

Die Verwendung eines Elektrokardiogramms (EKG) ermöglicht es intraoperativ neben Bestimmung des Rhythmus und der Frequenz auch eventuelle Myokardischämien und Anomalien zu detektieren und frühzeitig auf diese Problematik zu reagieren. Eine S1-Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt bei nicht-kardiochirurgischen Hochrisikopatienten eine 12-Kanal Überwachung, da die Wahrscheinlichkeit Abweichungen zu detektieren, mit der Anzahl der Ableitungen steigt (Poldermans et al. 2010). Die Pulsoxymetrie ist ein Verfahren zur kontinuierlichen Messung der partiellen Sauerstoffsättigung im peripheren Blut. Zusätzlich besteht unter Einsatz dieser Methode die Möglichkeit, die Herz- und Atemfrequenz zu bestimmen. Die einfachste Methode zur Bestimmung des intraoperativen Blutdrucks, zur ungefähren Abschätzung der Kreislagsituation, ist die nicht-invasive Messung mittels Blutdruckmanschette, beziehungsweise Blutdruckautomaten, durch die oszillometrische Messung nach dem Riva-Rocci-Prinzip. Die Manschette wird über den systolischen Blutdruck hinaus aufgepumpt, danach der aufgebaute Druck aus der Manschette wieder langsam abgelassen. Beim Erreichen des systolischen Blutdruckes kommt es zu feinen, mechanisch wahrnehmbaren Oszillationen des Drucks in der Manschette. Sinkt der Manschettendruck unter den diastolischen Blutdruckwert verschwinden die Oszillationen wieder. Die gemessenen Oszillationen und der Druckverlauf der Manschette fließen in einen Algorithmus ein und ergeben so einen systolischen und diastolischen Wert. Aus diesem wiederum kann der mittlere arterielle Druck (MAD) mittels der Formel

$$\text{MAD} = p_{\text{diast}} + (p_{\text{syst}} - p_{\text{diast}}) / 3$$

berechnet werden (Pickering et al. 2005; Bur et al. 2000). Durch diese Messtechnik kann jedoch immer nur der Blutdruck im Zeitpunkt der Vornahme der Messung selbst bestimmt werden, was dazu führt, dass, gerade bei instabilen Patienten, die Messung regelmäßig manuell

wiederholt werden muss. Aus diesem Grund wird beim erweiterten hämodynamischen Monitoring meist eine kontinuierliche invasive Form der Blutdruckmessung gewählt.

Zwei „blutige“ Verfahren kommen bei der invasiven kontinuierlichen Druckmessung zur Abschätzung des hämodynamischen Zustands eines Patienten zum Einsatz. Zum einen die invasive Messung des arteriellen Pulses beziehungsweise Drucks, zum anderen die Bestimmung des zentralvenösen Drucks. Durch die kontinuierliche und direkte Messung des arteriellen Blutdrucks ermöglicht das invasive Verfahren eine höhere Messgenauigkeit, besonders auch bei niedrigen Drücken, zu erreichen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, durch visuelle Abschätzung der Pulskurve und Kontur indirekte Aussagen über Schlagvolumen und Volumenstatus des Patienten zu treffen (Marx et al. 2015). Ebenfalls besteht die Möglichkeit regelmäßige arterielle Blutgasanalysen durchzuführen.

Der zentralvenöse Druck (ZVD) ermöglicht es als Summationswert über verschiedene hämodynamische Parameter Auskunft zu geben. Diese hämodynamischen Parameter, wie die Bestimmung des intrathorakalen, intraabdominellen Drucks, des rechtsventrikulären enddiastolischen Drucks und der Compliance des venösen Systems, ermöglichen es, ungefähre Aussagen über den Volumenstatus und die rechtsventrikuläre Vorlast des Patienten treffen zu können. In den letzten Jahren wurde die Aussagekraft des ZVD, in Hinblick auf seine Wertigkeit zur Voraussage der Volumenreagibilität, kontrovers diskutiert (Kumar et al. 2004). Die statische Größe ZVD besitzt, nach einer Studie von Marik und Cavallazzi, nur eine geringe Vorhersagekraft für die Reaktion des Schlagvolumens (SV) und der Herzfrequenz (HF) auf die Gabe eines Volumenbolus (Marik & Cavallazzi 2013). Andere Studien hingegen, beispielweise von Rivers et al., welche den ZVD als Parameter zur zielgerichteten Volumentherapie oder als Kontrollgröße verwendeten, zeigten ein positives Ergebnis auf das Patienten Outcome (Rivers et al. 2001; Donati et al. 2007).

Um eine gezielte Therapie durchführen zu können müssen all diese verschiedenen Parameter in ihrer Gesamtheit und der klinische Zustand des Patienten betrachtet werden.

Hierbei hat besonders die hämodynamische Überwachung eine tragende Rolle im Rahmen der Diagnosefindung als auch zur Entscheidungsfindung und Verlaufskontrolle der Therapie von kritisch kranken Patienten und Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen, mit einem hohen geschätzten Blutverlust (Eyre & Breen 2010; Pinsky & Payen 2005). Durch die Entwicklung immer neuer Verfahren und ihrer Etablierung in den klinischen Alltag ist es heutzutage möglich, neben den herkömmlichen eher statischen Parametern, auch dynamische Parameter zu bestimmen und hierüber Aussagen über den Volumenstatus und die Volumenreagibilität der Patienten zu treffen und eine zielgerichtete Therapie einzuleiten (Lopes et al. 2007). Neben dem einfacheren Bestimmen entscheidender Parameter ging die Entwicklung in den letzten Jahren von den stark invasiven Messverfahren, wie zum Beispiel dem Pulmonalkatheter,

über die transradialen Messverfahren, wie dem PiCCO- oder ProAQT-System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland), hin zu den nicht-invasiven Messverfahren, wie dem Nexfin HD Monitor (ehemals: BMEYE, Amsterdam, Niederlande, nunmehr: Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) oder dem CNAP-Modul (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) (Cannesson et al. 2007; Renner et al. 2011).

Die Möglichkeiten, die sich aus diesem erweiterten Monitoring ergeben, wie zum Beispiel eine frühe, zielgerichtete und auf den Patienten zugeschnittene Volumentherapie durch den Anästhesisten und die hieraus resultierenden Folgen für den Patienten und das Krankenhaus, wie zum Beispiel eine Kostenreduktion aufgrund kürzerer Verweildauer und prognostische Verbesserung des Therapieerfolgs, gaben schon früh Anlass für verschiedene Studien auf diesem Gebiet (Mitchell et al. 1993; Gan et al. 2002). Dennoch bedarf es, neben einem sinnvollen Einsatz von Monitoringverfahren, eines Gesamtkonzepts, welches Monitoring und Therapie verbindet, um die bestmöglichen Ergebnisse für den Patienten zu erhalten. Hierbei darf auch nicht vergessen werden, dass es laut S3-Leitlinie zum Thema Hämodynamisches Monitoring kein optimales Monitoringverfahren gibt, welches allen klinischen Ansprüchen gerecht werden kann (Carl et al. 2009).

1.2.1 Bedeutung des Herzzeitvolumens und der dynamischen Vorlastparameter

Das oben beschriebene Basis Monitoring und die zusätzlichen Messungen des zentralvenösen und invasiv gemessenen arteriellen Drucks reichen oft nicht aus, um adäquate Aussagen über die Sauerstoffversorgung und Perfusion des Gewebes zu treffen. Die möglichst exakte Bestimmung und Optimierung des Herzzeitvolumens ist somit gerade bei Risikopatienten und großen chirurgischen Eingriffen von besonderer Bedeutung.

Das Herzminutenvolumen (HZV), beschreibt die Menge an Blut, welche pro definierter Zeiteinheit vom Herzen ausgeworfen wird. Es lässt sich beschreiben als Produkt von Herzfrequenz (Schläge pro Minute) und Schlagvolumen (ml). Die hieraus resultierende Einheit ist Liter pro Minute; das HZV ist somit eine Volumenstromstärke. Ergänzend besteht die Möglichkeit, unter Verwendung des 1. Ohm'schen Gesetzes ($U=R \cdot I$), das HZV als Quotient der arteriovenösen Druckdifferenz, aus MAD, zentralvenösen Druck (ZVD), und des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) zu berechnen,

$$\text{HZV} = (\text{MAD} - \text{ZVD}) / \text{SVR} \text{ (Haas \& Reuter 2014).}$$

Abhängig von der Physiognomie, Geschlecht und Trainingszustand beträgt das HZV bei gesunden Erwachsenen zwischen vier und sechs Liter pro Minute in Ruhe und kann bei Bedarf bis um das sechsfache gesteigert werden (Schmidt et al. 2010). Um in der Wissenschaft einen

besseren interindividuellen Vergleich zu haben wird der Herzindex (HI), auf die Körperoberfläche (KOF) des Individuums bezogen, berechnet. Der Quotient aus HZV und KOF ergibt den Herzindex, welcher bei gesunden Patienten in der Regel größer als 2,5 l/min/m² sein sollte. Auch das Sauerstoffangebot ($DO_2 = HZV \cdot Hb \cdot 1,34 \cdot SaO_2$) und der Sauerstoffverbrauch ($VO_2 = HZV \cdot Hb \cdot 1,34 \cdot (SaO_2 - SvO_2)$) eines Patienten lassen sich mittels Formeln berechnen. Sie zeigen, wie wichtig das HZV als Determinante ist. Die Hämoglobinkonzentration und die fraktionelle arterielle Sauerstoffsättigung lassen sich nur geringfügig durch Transfusion von Erythrozyten Konzentraten und bei intubierten Patienten durch Modifikation der invasiven Beatmung optimieren (Heck et al. 2014). Eine tragende Rolle hat das HZV auch bei der Aufrechterhaltung des Perfusionsdruckes. Wie weiter oben erläutert, ermöglicht die Verwendung des 1. Ohm'schen Gesetzes das HZV rechnerisch zu bestimmen. Wird die Formel wiederum entsprechend umgestellt, ist es möglich aus SVR und HZV den Perfusionsdruck p (oder auch MAD) zu errechnen

$$MAD = SVR \cdot HZV \text{ (Schmidt et al. 2010).}$$

Das Produkt, in diesem Fall der Perfusionsdruck, ist abhängig von seinen beiden Multiplikatoren. Kommt es zu einer Erniedrigung des HZV, zum Beispiel durch Abnahme der Kontraktilitätskraft und/oder der Vorlast, vermindert sich so zwangsläufig auch der Perfusionsdruck.

Die Vorlast beschreibt den Punkt auf der Ruhedehnungskurve, bei dem der enddiastolische Druck nur geringfügig steigt, das enddiastolische Füllungsvolumen von circa 140ml und die Vordehnung der Herzmuskelfasern erreicht ist. Von diesem Punkt der enddiastolischen Wandspannung beziehungsweise Vordehnung erfolgt die isovolumetrische Kontraktion des Herzens in der Systole. Bereits im Jahr 1899 beschrieben O. Frank und E.H. Starling diesen Zusammenhang zwischen Kontraktilitätskraft, Vordehnung der Sarkomere der Herzmuskelzellen und der Füllung der Ventrikel sowie des ausgeworfenen Volumens (Frank 1899). Diese Überlegungen führten zur Frank-Starling-Kurve, welche bis heute noch eine herausragende Rolle in vielen medizinischen Bereichen besitzt. Der Frank-Starling-Mechanismus ist ein herz-eigener, autonomer Regelkreis, der ohne neurohumorale und weitere Einflüsse durch den Körper funktioniert. Er ist ein wichtiger Mechanismus zur Anpassung an verschiedenste Aufgaben, welche mit Volumen- oder Druckbelastung einhergehen, die an das Herz gestellt werden. Eine dieser Aufgaben ist die Anpassung und Abstimmung der Schlagvolumina des linken und rechten Ventrikel. Besteht eine erhöhte Volumenbelastung, zum Beispiel durch einen vermehrten venösen Rückstrom oder durch ein Flüssigkeitsangebot durch intravasale Bolusgabe, steigt das enddiastolische Füllungsvolumen an. Hieraus resultiert ein größeres Schlagvolumen. Bei steigender Nachlast nimmt das Schlagvolumen reflektorisch zunächst ab– bleibt jedoch die Volumenzufuhr konstant, steigt das enddiastolische Füllungsvolumen im Ventrikel und die

Dehnung sowie die Muskelspannung des Myokards nehmen zu. Die Zunahme der Muskelspannung ermöglicht es dem Herz gegen eine höhere Nachlast gleichbleibende Schlagvolumina auszuwerfen (Starling & Visscher 1927). Hintergrund des Frank-Starling-Mechanismus ist, dass bei einer optimalen Sarkomerlänge, das Optimum liegt bei circa 2,2 μm , die Calcium-Sensitivität zunimmt und die Überlagerung der Aktin-Myosinfilamente besser greift. Übersteigt die Dehnung der Sarkomere jedoch einen bestimmten Punkt und überschreitet den aufsteigenden Schenkel der Frank-Starling-Kurve, verschlechtert sich die Überlappung der Filamente und die Auswurfleistung des Herzens verringert sich. Der methodische Grundgedanke liegt hierbei im Laplace'schen Gesetz und spielt besonders bei der Überdehnung der Filamente im Zuge einer Herzinsuffizienz und der mit ihr einhergehenden Verschlechterung der myokardialen Leistungsfähigkeit eine tragende Rolle.

Die Ventrikelfüllung ist von vielen Faktoren abhängig – so haben Änderung der Herzfrequenz, besonders Rhythmusstörungen, wie beispielsweise Tachykardien mit einer Verkürzung der Diastole und damit Verringerung der Füllungszeit des Ventrikels, aber auch das intravasale Blutvolumen, Lageänderung, intraabdominale und intrathorakale Druckänderung, großen Einfluss auf die Vorlast (Schmidt et al. 2010).

Die Kontraktilität des Herzens, auch als Inotropie bezeichnet, ist ein dynamischer Parameter mit starker Abhängigkeit von neurohumeralen und externen Einflüssen, welcher die Kraft, die das Herz bei einer bestimmten Last unter konstanter Vor- und Nachlast erbringt, beschreibt. Eine Steigerung der Inotropie geht dementsprechend mit einer stärkeren Kontraktion des Myokards einher. Im klinischen Alltag ist es meist schwierig die Inotropie direkt zu messen, da hierfür eine Herzkatheter Untersuchung zur Bestimmung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit in der isovolumetrischen Anspannungsphase ($dP/dt \text{ max}$) nötig ist. Aus diesem Grund wird häufig die Ejektionsfraktion, der Quotient aus Schlagvolumen und enddiastolischen Volumen, als Parameter zur Aussage über die Kontraktilität verwendet und durch Echokardiografie des Ventrikels bestimmt. Dennoch darf dabei der Einfluss der Nachlast auf die Ejektionsfraktion nicht vernachlässigt werden. Eine scheinbare Zunahme der Kontraktilität, also Anstieg der Ejektionsfraktion, kann ebenfalls durch einen Abfall der Nachlast, infolge einer peripheren Vasodilatation bedingt sein.

Die Nachlast, auch *Afterload* genannt, ist die Kraft, die die Myokardfasern des Ventrikels im Augenblick der Klappenöffnung in der Austreibungsphase aufbringen müssen, um den diastolischen Aortendruck, beziehungsweise den Pulmonaldruck zu überwinden. Die Messung der Nachlast und ihrer zugehörigen Parameter, wie intraventrikuläre Drücke, Wandspannung und Myokarddicke, sind ebenfalls nur invasiv zu bestimmen. Deswegen wird abschätzend für die

Nachlast, der totale periphere Widerstand hinzugezogen. Der Einfluss der Nachlast beziehungsweise des totalen peripheren Widerstands (TPR) auf das HZV wird deutlich bei betrachten der Formel:

$$\text{TPR} = 80 \cdot (\text{MAD-ZVD}) / \text{HZV} \text{ (Schmidt et al. 2010).}$$

Ein Absinken der Nachlast führt zu einem erhöhten HZV und umgekehrt. Die Nachlast ist abhängig vom Gefäßdurchmesser, der dem Herzen nachgeschalteten Gefäße, der Blutviskosität und weiterer Faktoren.

Die physiologische Beeinflussung des HZVs durch diese vielen verschiedenen Faktoren, wie Herzfrequenz, kardiale Vorlast, Volumenreagibilität, myokardiale Kontraktilität und Nachlast, bietet für eine Therapie viele Ansatzpunkte zur Optimierung. Die drei Haupttherapieangriffspunkte sind Volumengabe, bei bestehender Volumenreagibilität, zur Erhöhung der Vorlast und nachfolgender Steigerung des SVs, medikamentöse Therapie mit vasoaktiven Substanzen (s. Noradrenalin/Akrinor®) zur Steigerung der Nachlast und Inotropika-Gabe (s. Dobutamin) zur Erhöhung der Kontraktilität.

1.2.2 Volumenstatus

Von allen die Herzleistung beschreibenden Determinanten ist die Vorlast diejenige, welche durch einen veränderten Volumenstatus am stärksten beeinflusst wird. Im klinischen Alltag wird häufig der Begriff „Volumenreagibilität“ oder „volumenreagibel“ verwendet, um das Ansprechen des Patienten auf Volumen und damit verbunden eine Verbesserung der Vorlast zu beschreiben. Volumenreagibilität bedeutet also, dass die hämodynamische Situation des Patienten durch Volumengabe verbessert werden kann – das Herz also mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auf eine intravasale Volumengabe mit einer Erhöhung des enddiastolischen Füllungsvolumen und konsekutiv mit einer Erhöhung des Schlagvolumens reagieren wird, solange der aufsteigende Ast der Frank-Starling-Kurve noch nicht überschritten ist. Eine Überschreitung dieses Punktes auf der Kurve führt zur Abnahme des Schlagvolumens trotz steigender enddiastolischer Füllungsvolumina (Frank 1930). Daraus resultiert eine Verschlechterung der Hämodynamik, welche sich klinisch als Volumenüberladung manifestiert.

Weder eine Hypo- noch eine Hypervolämie, als Extreme des Volumenstatus, sind erstrebenswert. Sie erzeugen eine Vielzahl klinisch relevanter Nebenwirkungen. Somit ist es das Ziel eine Normovolämie anzustreben, welche in den meisten Fällen durch gängige Algorithmen und die klinische Erfahrung des Anästhesisten auch erreicht werden kann. Bei Hochrisikopatienten beziehungsweise Operationen ist es teilweise schwerer den Volumenstatus korrekt

abzuschätzen und eventuelle bereits präoperativ entstandene Defizite und intraoperative Verluste oder Volumenüberladungen zu erkennen. Eine Hypoperfusion verursacht durch eine okkulte Hypovolämie wird klinisch durch die volumenmangelbedingte Vasokonstriktion oder mit falsch indizierter Vasopressorengabe verborgen, sodass die klinischen Parameter zur Abschätzung des ungefähren Volumenstatus, wie Blutdruck, Herzfrequenz und/oder Urinausscheidung, sich im Normbereich befinden (Pestel & Fukui 2009; Miller et al. 2011). In diesem Zustand der okkulten Hypovolämie steigt die Wahrscheinlichkeit für Zellschäden durch verminderte Gewebepерfusion, unter anderem durch das im anaeroben Stoffwechsel anfallende Laktat besonders in dem Bereich der Gefäßendstrecken an und erhöht das Risiko für postoperative Komplikationen, wie Sepsis oder Multiorganversagen (Junghans et al. 2006; Bundgaard-Nielsen et al. 2009). Ödeme können sowohl im Rahmen einer Hypovolämie durch die gesteigerte Gefäßpermeabilität durch den Tumornekrosefaktor alpha (TNF), welcher zum Beispiel bei Operationen im Rahmen der Zellverletzung freigesetzt wird, als auch durch eine Volumenüberladung und damit verbundener kardialer Überbelastung entstehen (Henry & Duling 2000). Eine Hypervolämie, verursacht durch eine Überinfusion von intravasaler Flüssigkeit, bereitet also ebenfalls unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen. Hierbei ist nicht nur eine mögliche kardiale Insuffizienz ein Problem, sondern auch die Beeinträchtigung anderer Organsysteme vor allem durch die ausgebildeten Ödeme. Ein Lungenödem kann letztendlich zum respiratorischen Versagen und zur Notwendigkeit der invasiven Beatmung führen. Ein entstandenes Ödem in der Darmwand, durch Hypervolämie und gleichzeitiger Operation im Bereich des Gastrointestinaltraktes, verursacht eine verringerte Gewebeoxygenierung durch die Verlängerung der Diffusionsstrecke und daraus resultierend kann es zu Wundheilungsstörungen, Malassimilation und oder Entstehung eines Ileus kommen (Bundgaard-Nielsen et al. 2009; Murphy et al. 2009).

Die Nebenwirkungen zeigen wie wichtig ein normovolämer Volumenstatus ist. Der Weg dorthin kann auf verschiedene Art und Weise realisiert werden. So postulieren einige Studie, dass eine restriktive Volumengabe der Liberalen vorgezogen werden sollte um eine Hypervolämie zu vermeiden (Nisanevich et al. 2005). Andere Studien zeigten, dass eine vermehrte Volumengabe die Krankenhausverweildauer und die Morbidität senken konnte, jedoch nur unter spezieller und zusätzlicher Überwachung des Volumenstatus durch apparative Diagnostik (Noblett et al. 2006; Wakeling et al. 2005). Welche zusätzliche apparative Diagnostik verwendet werden soll, um den Volumenstatus möglichst korrekt abzuschätzen, ist Gegenstand vieler aktueller Studien, die bis jetzt nicht zu einem eindeutigen Ergebnis gekommen sind.

1.3 Frühe zielgerichtete Volumentherapie

Das Prinzip der frühen zielgerichteten Therapie, im englischsprachigen Raum als *Early Goal Directed Therapy* oder *Goal Directed Therapy (EGDT/GDT)* bezeichnet, beschreibt ein Therapieprotokoll, welches erstmals im Rahmen einer *Proof of Concept* Studie im Rahmen der Surviving Sepsis Kampagne im Jahr 2001 von Rivers et al. im New England Journal of Medicine vorgestellt wurde (Rivers et al. 2001). Die Studie zeigte eine Verbesserung des Patientenoutcomes, in Form einer hochsignifikanten Verringerung der Krankenhausmortalität, bei Patienten die durch ein engmaschiges hämodynamisches Monitoring kontrolliert, die Zielwerte ZVD, MAD, Diurese Menge und ScvO₂ bestimmt und nach diesen Zielwerten früh und zielgerichtet therapiert wurde. Aufgrund dieser herausragenden Ergebnisse fand die Studie und das Therapiemodell schnell Eingang in viele aktuelle Leitlinien zur Therapie der Sepsis (Dellinger et al. 2013; Reinhart et al. 2010). Diese Art der *EGDT* ist nicht nur im Rahmen einer Sepsis oder eines Septischen Schocks von großer Bedeutung, sondern spielt auch bei anderen Krankheitsbildern und Operationen eine große und wichtige Rolle, denn der Faktor Zeit und ein fest etablierter Algorithmus zur Volumentherapie tragen generell zu einer Verbesserung des Therapieerfolgs bei (Chaudhary et al. 2011). Im Rahmen der Sepsis-Therapie konnten zwei neue Studien, die *ProCESS*- und die *ARISE*-Studie, die Ergebnisse von Rivers et al. jedoch nicht reproduzieren und die Einhaltung der Zielwerte somit nicht zwingend bestätigen (ARISE Investigators et al. 2014; ProCESS Investigators et al. 2014). Ein möglicher Grund für die mangelnde Reproduzierbarkeit ist die Wahl der Zielwerte zur Abschätzung der kardialen Parameter. Die klassischen statischen Parameter wie ZVD und PAOD lassen nur eine geringe Abschätzung über den gegenwärtigen Volumenstatus zu (Marik et al. 2008; Kumar et al. 2004). Ebenfalls ist es mit diesen beiden Parametern nicht möglich, die Volumenreagibilität eines Patienten vorherzusagen und so besteht die Möglichkeit bei intensiver Benutzung, eine Volumenüberladung zu erzeugen (Osman et al. 2007; Boyd et al. 2011). Aus diesem Grund finden immer wieder zusätzliche dynamische Parameter Eingang in das peri- und intraoperative Procedere um den Volumenstatus besser abzuschätzen und damit auch das Outcome der Patienten zu verbessern.

Ein Ansatz hierbei ist auch die frühe, zielgerichtete Volumentherapie mittels neuer Messtechniken, Algorithmen und die Verwendung „neuer“ dynamischer Surrogatparameter zur Optimierung dieser, wie sie auch in der durchgeführten Studie zur Optimierung der intraoperativen Hämodynamik benutzt worden ist. Auch wenn die Studienlage hier nicht eindeutig ist, konnte in den letzten Jahren mehrfach gezeigt werden, dass eine intraoperative Optimierung der Hämodynamik, einen möglichen positiven Einfluss auf das Patienten Outcome besitzt (Gan et al. 2002; Noblett et al. 2006). Eine der ersten Studien, welche die PPV als Zielparameter zur

Optimierung des Volumenstatus verwendete, ähnlich zu der hier durchgeführten Studie, ist von Lopes und Kollegen und konnte eine Verbesserung in einigen Endpunkten aufzeigen (Lopes et al. 2007).

1.4 Zielsetzung

Zur Beurteilung und Optimierung des perioperativen Volumenmanagements bei abdominal-chirurgischen Eingriffen existieren viele verschiedene Konzepte. Eines dieser beschriebenen Konzepte ist die frühe zielgerichtete Therapie. Die Art und Weise, mit welchen technischen Hilfsmitteln und mit welchen hämodynamischen Parametern eine solche *EGDT* durchgeführt werden soll, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend definiert. Einige Parameter, wie der HI, *PPV* oder *SVV*, haben sich bereits in vorangegangenen Studie als geeignet gezeigt. Darüber hinaus existieren zur nicht-invasiven Bestimmung dieser hämodynamischen Daten nur wenige Studien.

Basierend auf dem oben genannten, nicht einheitlichen klinischen perioperativen Management zur Volumen- und Katecholamintherapie wurde ein Studiendesign entwickelt um die Durchführbarkeit, Sicherheit und Vorteile einer *EGDT* bei operativen Eingriffen zu evaluieren.

Hierfür wurde ein Studiendesign entworfen mit dem primären Ziel die Durchführbarkeit und Sicherheit einer *EGDT*, gesteuert durch ein nicht-invasives Pulskonturanalyseverfahren zu prüfen. Für dieses Ziel erfolgte die Entwicklung eines *EGDT*-Therapiealgorithmus und der Einsatz des nicht-invasiven Nexfin-Monitors zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter. Darüber hinaus erfolgte die Überprüfung der gewonnenen Daten hinsichtlich intraoperativer Effekte einer zielgerichteten hämodynamischen Optimierung durch eine nicht-invasive HI und *PPV* Trend Messung, auf die Menge des infundierten Volumens, der applizierten vasoaktiven Substanzen und auf den Zeitpunkt der Applikation dieser. Nebstdem sollten die postoperativen Effekte einer *EGDT* auf die Krankenhausverweildauer und Komplikationen zwischen den beiden Studienkollektiven analysiert werden.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Bei der durchgeführten klinischen Studie handelt es sich um eine prospektiv, randomisierte Single Center Interventionsstudie (ClinicalTrials.gov Registrierung: NCT02559141) am Universitätsklinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (UKSH Campus Kiel). Die Studienergebnisse wurden zwischen dem Zeitraum März 2014 und Oktober 2015 im Rahmen einer übergeordneten Studie zum Thema „Outcome bei abdominalen, operativen Eingriffen unter Anwendung einer zielgesteuerten Therapie durch die Verwendung einer nicht-invasiven HZV-Messung“ erhoben. Ziel ist es, mittels eines erweiterten intraoperativen hämodynamischen Monitorings des HI und der dynamischen Variablen der Volumenreagibilität (PPV und SVV) durch das Nexfin® HD- Monitorsystem (ehemals: BMEYE, Amsterdam, Niederlande, nunmehr: Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) in der Studiengruppe, zusätzlich zum herkömmlichen Monitoring, mittels druckbasierter Parameter, wie ZVD und Radialisblutdruckmessung, eine frühe zielgerichtete intraoperative Optimierung des Volumen- und Katecholaminbedarfs der Patienten zu erreichen. Studiendesign und Durchführung wurden durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein genehmigt (Az.: B260/11).

Alle Patienten wurden ausführlich, mindestens 24 Stunden vor Operationsbeginn, mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. Die Studienteilnehmer haben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und eine Erlaubnis zur Verarbeitung der mit den dabei gewonnenen Daten erteilt. Den Patienten war es zu jedem Zeitpunkt möglich, von der Studienteilnahme zurückzutreten und ihre Erlaubnis zur Datennutzung zu widerrufen.

Die Einschlusskriterien waren offene abdominal-chirurgische Operationen an Leber, Kolorektum, Magen und Pankreas und offene urologische Operationen an Niere und Prostata, welche für länger als 90 Minuten geplant waren und einen geschätzten Blutverlust größer als 20% des körpereigenen Blutvolumens zu erwarten hatten; ASA (American Society of Anesthesiologists) II und III Patienten; schriftliche Einverständniserklärung und Patientinnen und Patienten bei denen ein zentralvenöser- und peripherer arterieller Zugang indiziert waren.

Die Ausschlusskriterien waren laparoskopische und thoraxchirurgische Eingriffe, Patienten mit einem ASA Status von I oder schlechter als III, einem Alter unter 18 Jahre, Schwangere oder Stillende und Patienten mit vorbekannten Arrhythmien.

Insgesamt wurden 86 Patienten in die Studie aufgenommen. Davon wurden sieben aufgrund verschiedener Ursachen, wie zum Beispiel intraoperativ aufgetretene Arrhythmien oder falsch präoperativ eingeschätzter ASA Status, wieder ausgeschlossen. Die verbliebenen 79 Patien-

ten wurden randomisiert in eine Studiengruppe (n=39) und eine Kontrollgruppe (n=40) eingeteilt. Die prä-, intra- und postoperative Dokumentation erfolgte anhand eines zuvor ausgearbeiteten Studienprotokolls (s. Anhang). In diesem wurden alle patientenbezogenen Daten, wie Alter, Gewicht und Größe sowie Daten zur Operation, wie Dauer, Indikation, Operationstechnik und Begleit- und Vorerkrankungen des Patienten dokumentiert. Die Aufzeichnung der hämodynamischen Daten und die Menge an applizierten Medikamenten und Plasmaersatzlösungen erfolgte im Viertelstundentakt. Beatmungsparameter, Urinausscheidung und stündlich gewonnene Blutgasanalysen wurden ebenfalls sorgsam protokolliert. Der postoperative Verlauf und eventuelle Komplikationen wurden regelmäßig kontrolliert und im Studienprotokoll miterfasst. Am präoperativen Tag erfolgte eine körperliche Untersuchung aller Patienten, eine Evaluation bezüglich möglicher mittels Riva Rocci ermittelten Blutdruckdifferenzen an der oberen Extremität und in der Studiengruppe ein Test zur Bestimmung der Volumenreagibilität. Dieser Test zur Messung des Schlagvolumenindex (SVI), unter Verwendung des Nexfin®-Geräts, besteht aus einer zweiminütigen Ruhephase mit um circa 45° hochgestellten Oberkörper sowie darauffolgend einer Phase des passiven Anhebens der Beine (*Passive Leg Raising, PLR*), um circa 45° und absenken des Oberkörpers für zwei Minuten. Daraufhin erfolgte die Rückkehr in die Ruhelage. Mit Hilfe dieses Tests kann ein Ansprechen des Patienten auf Zufuhr von Volumen annäherungsweise vorhergesagt werden. Ist die Differenz des Schlagvolumenindex (Δ SVI) größer als 15% spricht dies für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf Volumen intraoperativ.

Am Tag der Operation, dem üblichen Einleitungsprotokoll des UKSH Campus Kiel entsprechend, erhielten die Patienten 30 Minuten vor Einleitung ein orales kurzwirksames Benzodiazepin (Midazolam 0,1 mg/kgKG). Im Einleitungsraum wurde das herkömmliche Routine Monitoring zur Bestimmung der Vitalparameter an den auf dem Rücken liegenden Patienten angeschlossen. Das Routine-Monitoring besteht aus einem Fünf-Kanal-EKG, peripheren Fingerclip zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung im Blut (SpO_2), einer Temperatursonde (Siemens AG, S1138, Erlangen, Germany) und einer nicht-invasiven Blutdruckmessung mittels Blutdruckmanschette. Die Patienten erhielten einen peripheren Venenzugang und einen arteriellen Zugang zur invasiven Blutdruckbestimmung in lokaler Betäubung. Der Nexfin®-Fingercuff wurde an der kontralateralen Seite zur invasiven Blutdruckmessung angebracht, außer es bestand eine non-invasiv bestimmte Blutdruckdifferenz größer als 10 mmHg zwischen den Armen, in diesem Fall wurde invasive und non-invasive Nexfin® Messung ipsilateral etabliert. Nach Etablierung erfolgte die patientenbezogene Eingabe von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten, um eine optimale Messung mittels Nexfin®-Technologie zu erhalten. Ab diesem Zeitpunkt erfolgte eine kontinuierliche Messung aller Parameter und die Berechnung des Herzindextrends durch das Nexfin HD Monitorsystem. Auf die korrekte Lage des

angebrachten Fingercuffs wurde in regelmäßigen Abständen geachtet um Messfehler zu minimieren. Die gewonnenen Werte können optisch entweder als graphischer Verlauf im Trend und/oder als absoluter Zahlenwert abgelesen werden. Daraufhin erfolgte eine erneute Testung zur Bestimmung der Volumenreagibilität mittels *PLR* in beiden Gruppen.

Im Anschluss daran erfolgte die Narkoseeinleitung der Patienten mittels Opioid-Analgetikum (Sufenta mite 10, Sufentanilhydrogencitrat 0,5 µg/kgKG, Janssen-Cilag GmbH, ATC-Code N01AH02), Narkotikum (Propofol 1,5 mg/kgKG, MTC Fresenius) und nach Präoxygenierung und Gabe eines Muskelrelaxans (Esmeron, Rocuroniumbromid 0,6 mg/kgKG) die Intubation und Beginn der druckkontrollierten Beatmung. Zur Aufrechterhaltung der Allgemeinnarkose wurde Sevoflurane-Gas und Sufentanil verwendet. Ein Blasenverweilkatheter und ein zentraler Venenkatheter wurden gelegt. Der Patient wurde in den Operationssaal transportiert und die Operation und die intraoperativen Messungen haben begonnen.

Dem Studienprotokoll folgend wurden die Nexfin® Daten und andere hämodynamischen Werte vor der Einleitung, nach Einleitung und daraufhin alle 15 Minuten bis zum Ende der Operation und weitere drei Stunden im Aufwachraum, beziehungsweise auf Intensivstation dokumentiert. In der Studiengruppe wurden die Daten vom Anästhesisten erfasst und dem Algorithmus für die Studiengruppe gerecht angewendet.

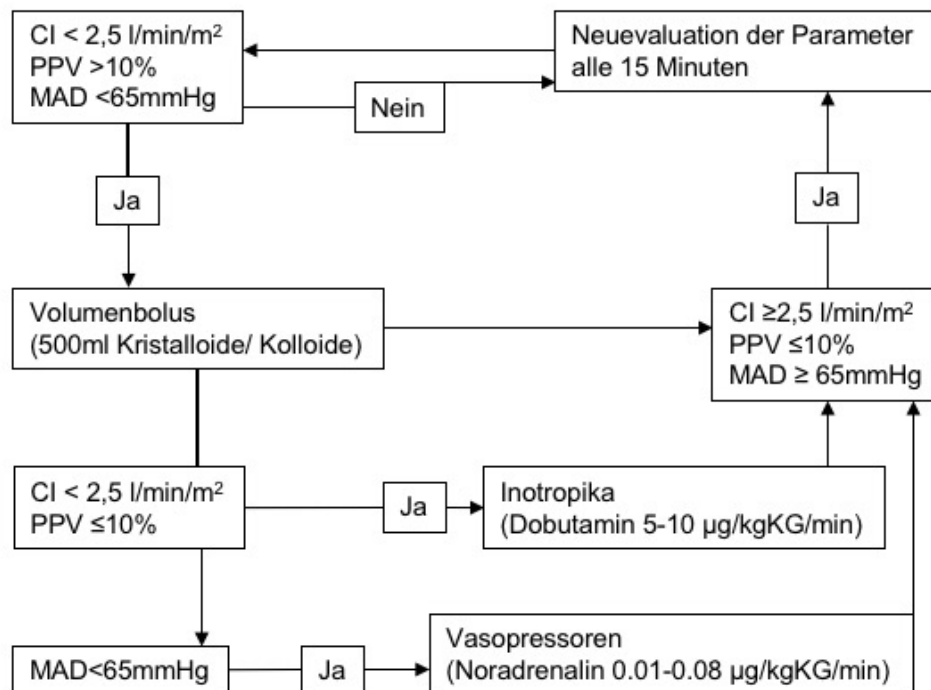


Abb. 1.: Flüssigkeits- und Katecholamintherapie in der Studiengruppe anhand der hämodynamischen Parameter.

In der Kontrollgruppe erfolgte die Dokumentation der Nexfin®-Werte durch einen von der Anästhesie unabhängigen und nicht einflussnehmenden Beobachter. Ventilationsparameter wurden stündlich erhoben. Zentralvenös und arterielle Blutgasparameter wurden mittels *Point of Care-Testing (POCT)* zum Zeitpunkt der Etablierung der Zugänge und daraufhin stündlich kontrolliert und dokumentiert. Die genaue Gabe von Volumen, anderen verabreichten Arzneimitteln und Volumenverluste, durch Blutverlust und Urinabgang, wurden vollständig und genau erfasst. Jeder Patient erhielt intraoperativ eine kontinuierliche Infusion von 6 ml kristalloider Flüssigkeit pro kg/KG/Stunde unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. In der Kontrollgruppe wurden Volumenverluste nach einem üblichen Basisalgorithmus mittels der herkömmlichen Messwerte therapiert. Zielwerte dieser Therapie waren ein MAD größer gleich 60 mmHg, ein ZVD zwischen 8-12 mmHg und einer konstant über 8 mg/dl gehaltene Hämoglobin Konzentration. In der Kontrollgruppe gab es kein festes vorgeschriebenes Therapieregime. Die Therapie bei Abweichung der Zielwerte lag im Ermessen des behandelnden Anästhesisten. Zur Verfügung standen bei Abweichungen vom MAD unter den Normwert, Infusionen in Form von kristalloider vollelektrolyt und kolloidaler, hydroxyethylstärke-haltige Lösung (z.B. Sterofundin ISO, Volulyte) und vasoaktive Substanzen in Bolus- und oder Dauerinfusionsform (Cafedrin-Theodrenalin (Akrinor) und Noradrenalin). Beim Abfallen der Hämoglobin Konzentration unter 8 mg/dl konnte nach Ermessen mit Erythrozyten Konzentraten behandelt werden. In der Studiengruppe wurde nach einem frühen, zielgerichteten hämodynamischen Optimierungsalgorithmus mittels der Daten des nicht invasiven Nexfin®-Monitorsystems behandelt. Zielwerte zusätzlich zu den herkömmlichen gesetzten und oben beschriebenen waren ein HI größer gleich 2,5 l/min/m² und eine PPV kleiner 10% (Auler et al. 2008; de Waal et al. 2009; Goarin et al. 2011).

Folgende Therapiealgorithmen wurden angewandt:

Bei einem HI größer gleich 2,5 l/min/m², PPV kleiner 10% und MAD größer 60 mmHg erfolgte keine weitere Therapie. Bei einem HI größer gleich 2,5 l/min/m² und PPV größer 10% erfolgte die zügige Infusion von 500 ml Flüssigkeit in Form von kristalloider vollelektrolyt und oder kolloidaler Lösung. Ist es trotz Volumengabe nicht zu einem Anstieg des MAD über 60mmHg gekommen, wurden zusätzlich Vasopressoren mit Hilfe eines Noradrenalinperfusors (0,05-0,3 µg/kgKG/min) appliziert. Bei einem HI unter 2,5 l/min/m² und einem PPV kleiner 10% sah der Algorithmus eine Therapie mit Inotropika (Dobutamin 2,5-10 µg/kgKG/min) in Form von einer einmaligen Bolusgabe oder einer Perfusortherapie vor. Blieb der MAD hierbei weiter unter 60 mmHg erfolgte die zusätzliche Gabe von Vasopressoren (siehe oben). Bei einem HI unter 2,5 l/min/m² und einem PPV größer als 10% erfolgte zuerst die Gabe von Volumen und eine erneute Re-Evaluation der Situation.

Nach Beendigung der Operation und Extubation erfolgte die Verlegung des Patienten bei instabilen Kreislaufverhältnissen auf die Intensivstation oder bei adäquaten Verhältnissen in den Aufwachraum. Hier wurden die fünfzehnminütige Datenerfassung der Kreislaufparameter und stündliche arterielle und venöse Blutgasanalyse für weitere drei Stunden fortgesetzt, jedoch in der Studiengruppe nicht mehr nach Algorithmus therapiert. Nach Beendigung der Datenerhebung wurde das Nexfin Gerät vom Patienten dekonnektiert.

2.2 Monitoring im peri- und intraoperativen Umfeld

Ein wie weiter oben beschriebenes Basis Monitoring haben auch alle 79 Patienten der Studie peri- und intraoperativ, wie weiter oben im Studienaufbau beschrieben, erhalten. Bei allen Patienten der Studie wurde ein 5-Kanal-EKG (ECG; S/5, GE Healthcare, Helsinki, Finnland), eine Messung der spO_2 sowie zur Bestimmung der Hauttemperatur eine Fingermessung (Siemens AG, S1138, Erlangen, Germany) als auch zur Bestimmung der Körpertemperatur eine Temperatursonde an der Spitze einer Nasensonde etabliert.

Die invasive Blutdruckmessung wurde an der kontralateralen Seite zum Nexfin Drucksensor etabliert. In allen Fällen ($n=79$) erfolgte eine Punktion der A. radialis einer Seite nach vorheriger Prüfung der Kollateralisation durch den Allen-Test. Die Patienten erhielten eine Lokalanästhesie und eine lokale Desinfektion bevor der invasive Katheter (Arrow International, Inc. Reading, PA, USA) steril in die A. radialis mittels Seldinger-Technik eingebracht wurde. Anschließend wurde ein entlüftetes Spülsystem und ein Drucksensor mit der Kanüle konnektiert. Der Drucksensor wurde auf Vorhofhöhe, circa auf dreifünftel der Thorax Höhe angebracht und ein regelmäßiger Nullabgleich, sowie eine Überprüfung adäquater Signale vorgenommen. Der Drucksensor erkennt Druckveränderungen in der Arterie mittels einer Membran, wandelt diese entstehenden Druckwellen in elektrische Impulse um und leitet diese an den Monitor weiter. Das Monitorsystem wandelt diese Impulse in Zahlenwerte im mmHg-Bereich um. Die Kanülierung wurde intraoperativ und bis zum Ende des Aufenthaltes im Aufwachraum oder Intensivstation beibehalten. Die arteriell gemessenen Werte des systolischen und diastolischen Druckes und der sich hieraus ergebene MAD wurden viertelstündlich dokumentiert. Zusätzlich wurden stündliche arterielle Blutgasanalysen durchgeführt. Bei Verlegung auf Normalstation wurde die Kanüle fachgerecht entfernt und die Punktionsstelle mit einem Druckverband versorgt.

Die Messung des ZVDs` erfolgte bei allen Patienten ($n=79$) entweder in der Vena Jugularis interna dextra oder Vena Jugularis interna sinistra. Die zu punktierende Seite durfte frei durch den einleitenden Anästhesisten gewählt werden. Nach steriler Abdeckung und Desinfektion des Punktionsfeldes und Kopftieflagerung des Patienten erfolgte das sterile Einbringen des Katheters unter Zuhilfenahme eines Führungsdrahtes nach Seldinger-Technik. Die Benutzung

eines Sonografie Gerätes zur Unterstützung war fakultativ. Nach Punktion, Einbringen eines Mehrlumenkatheters bis zwei Zentimeter vor dem rechten Vorhof und Lagekontrolle erfolgte das Anschließen an ein entlüftetes Infusionssystem sowie der Anschluss eines Drucksensors. Der Drucksensor wurde auf der gleichen Höhe wie der rechte Vorhof ungefähr dreifünftel der Thoraxhöhe bei auf dem Rücken liegenden Patienten an einem Druckdom angebracht und die Kalibrierung und der Nullabgleich des ZVD vorgenommen. Die Überprüfung der korrekten Lage sowie erneute Kalibrierung bei Lageänderung erfolgte regelmäßig im intra- und postoperativen Verlauf. Die gemessenen Werte wurden an ein Monitorsystem weitergeleitet und viertelstündlich dokumentiert. Zentralvenöse Blutgasanalysen erfolgten direkt nach Punktion und dann stündlich bis zur Beendigung der Operation und dem drei stündigen Zeitintervall im Aufwachraum. Die Skala für den ZVD wird in Zentimeter Wassersäule (cmH₂O) angegeben. Normwerte für den ZVD liegen zwischen zwei bis zwölf cmH₂O. Die Entfernung des Mehrlumenkatheters erfolgte fachgerecht im vorgesehenen postoperativen Zeitintervall.

2.3 Messmethoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens

Zur Bestimmung des HZVs, des SVs und der Volumenreagibilitätsparameter kommen bedarfsabhängig verschiedene Verfahren im klinischen Alltag zum Einsatz. Diese Verfahren unterscheiden sich in ihrer Praktikabilität und Validität, aber auch in der Messmethodik und Invasivität. Goldstandard ist weiterhin die pulmonalarterielle Thermodilution zur Bestimmung des HZVs unter Zuhilfenahme eines Pulmonalarteriellenkatheters (PAK) (Compton & Schafer 2009). Bei dem PAK kommt eine Kombination aus zwei klinischen Verfahren zum Einsatz. Zum einen der Balloneinschwemmkatheter nach Swan und Ganz (Ganz & Swan 1972), entwickelt zur Messung des pulmonalarteriellen Okklusionsdrucks (PAOD) um Aussagen über die Linksventrikuläre Vorlast zu treffen (Raper & Sibbald 1986), zum anderen die von Adolf Fick 1870 beschriebene und durch Hamilton et. al. weiterentwickelte Indikatorverdünnungsmethode, zur Bestimmung des HZVs (Hamilton et. al 1932).

Das durch das Ficksche Prinzip ermittelte HZV beruht auf der Überlegung, dass die aus dem Blut aufgenommene, beziehungsweise abgegebene Menge eines Stoffes in einem Organ der Differenz zwischen zufließender und abfließender Menge dieses Stoffes entspricht (Schmidt et al. 2010). Geht man nun davon aus, dass die Lungenkapillardurchblutung und Stromstärke beim Gesunden in etwa dem HZV entspricht, als Indikator Sauerstoff O₂ verwendet wird und die Massenbilanzformel ($\dot{m} = \dot{Q}C_1 - \dot{Q}C_2 = \dot{Q}(C_1 - C_2)$) entsprechend umstellbar ist, ergibt sich folgende Formel:

$$\text{HZV} = \dot{V}_{\text{O}_2} / (c_a - c_v)_{\text{O}_2}.$$

\dot{V}_{O_2} ist dabei die ausgetauschte O_2 Stoffmenge und kann spirometrisch bestimmt werden. c_aO_2 und c_vO_2 geben die O_2 Konzentration im arteriellen, beziehungsweise im venösen Mischblut wieder und lassen sich mittels Punktion einer Arterie in der Peripherie sowie durch Blutentnahme mittels Katheter aus der A. pulmonalis bestimmen.

Bei den Thermodilutionsverfahren werden Temperaturdifferenzen an zwei verschiedenen Lokalisation genutzt, um den Blutfluss im Kreislaufsystem mittels Integral der Fläche unter der Temperaturänderungskurve zu bestimmen.

Dafür wird der Balloneinschwemmkatheter in eine zentrale Vene eingeführt und vorsichtig, unter Kontrolle des Herzrhythmus und der gemessenen Drücke, bis zur Messposition des PAODs vorgeschoben. Nach korrekter Positionierung erfolgt die Gabe eines definierten Volumenbolus einer kalten oder warmen Flüssigkeit, um eine Bluttemperaturänderung zu erzeugen. Diese induzierte Temperaturänderung wird durch den Thermistor, an der Spitze des PAK befindlich, registriert.

Die pulmonalarterielle Thermodilution ist ein Verfahren mit hoher Invasivität mit erhöhtem Infektions- und Blutungsrisiko, Risiko für Herzrhythmusstörungen oder Verletzung des Klappenapparates (Hadian & Pinsky 2006), zusätzlich besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht katheterisierten Patienten (Connors et al. 1996). Sie findet deswegen häufig nur Verwendung bei Patienten mit erhöhtem Risiko und expliziten Fragestellungen, wie kardi-ale Dysfunktion und pulmonaler Hypertonie (Payen & Gayat 2006).

Ein anderes Verfahren, welches die Thermodilution Methode als Ausgangspunkt hat, ist die transpulmonale Thermodilution. Der grundsätzliche Unterschied dieser Messmethode zur pulmonal-arteriellen liegt in der geringeren Invasivität. Der spezielle Katheter mit Thermistor zur Registrierung der Temperaturänderung ausgestattet befindet sich hier bereits im peripheren arteriellen Gefäßsystem.

Beide Verfahren nutzen die Stewart- Hamilton Methode als Ausgangspunkt zur Bestimmung des HZV (Stewart 1897). Die Integration der Fläche unter der Temperaturänderungskurve ermöglicht es, Aussagen über den Blutfluss und das HZV zu treffen (Reuter et al. 2010).

$$HZV = \frac{V_I(T_B - T_I)K_1K_2}{\int T_B(t) dt}$$

V_I = Injektatvolumen; T_B = Bluttemperatur; T_I = Injektattemperatur; K_1 = Dichtefaktor (Injektat/Blut); K_2 = Berechnungskonstante; $\int T_B(t)dt$ = Wechsel der Bluttemperatur als Funktion der Zeit

Das HZV verhält sich hierbei umgekehrt proportional zur Fläche unter der Temperaturkurve. Dies bedeutet, dass je kleiner die Fläche unter der Kurve, desto höher das HZV und umgekehrt. Mit zunehmender Häufigkeit der Bolusgabe und abnehmender Temperatur des Injektats steigt die Messgenauigkeit. Eine verfälschte zu hohe HZV-Registrierung erfolgt bei Gabe von zu geringen Mengen Injektat und/oder zu geringer Temperaturdifferenz zwischen Blutplasma und Injektat (Nadeau & Noble 1986).

Die Systeme, die im klinischen Alltag auf der transpulmonalen Thermodilution basieren sind zum Beispiel das EV1000 (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) und das PiCCO_{plus}-System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland). Das PiCCO_{plus}-System nutzt die transpulmonale Thermodilution als Kalibrierungsverfahren, um dann mittels Pulskonturanalyse eine kontinuierliche Bestimmung des HZV durchzuführen.

Zusätzlich bieten diese beiden Monitorsysteme, aber auch andere invasive Monitorsysteme, wie der FloTrac Sensor (ebenfalls Edwards Lifesciences, Irvine, USA) und nicht invasive Systeme, wie der Nexfin HD Monitor, die Möglichkeit, dynamische Parameter zur Trendanalyse der Hämodynamik zu ermitteln.

2.3.1 Pulskonturanalyse

Die arterielle Pulskonturanalyse zur indirekten Bestimmung des HZV beruht auf dem Prinzip, dass von der Analyse der Druckkurve auf das linksventrikuläre Schlagvolumen geschlossen werden kann. Bestimmt wird die Pulskontur meist invasiv durch eine arterielle Punktion. Die arterielle Pulswelle ist eine Druckwelle und wird abhängig von drei Faktoren beeinflusst. Diese drei Faktoren, Auswurfleitung des Herzens, genauer die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, der Elastizität beziehungsweise der Compliance der arteriellen Gefäße und die Veränderung der Impedanz im Gefäßsystem, ergeben die Druckwelle. Sind zwei von drei Faktoren, die Compliance und der Widerstand bekannt, kann durch die Analyse der Druckkurve auf das ungefähre Schlagvolumen geschlossen werden. Im Jahr 1930 beschrieb Otto Frank ausgehend von seinen früheren Arbeiten aus dem Jahr 1899 den zeitlichen Zusammenhang zwischen arterieller Pulsdruckkurve und Blutfluss und die Analyse der Pulskontur (Frank 1930; Frank 1899). Ausgehend von diesen Überlegungen beschrieben Wesseling et al. eine Formel zur Bestimmung des Schlagvolumens (Wesseling et al. 1984).

$$SV = \frac{A_{sys}}{Z_{Ao}}$$

SV= Schlagvolumen des linken Ventrikels; A_{sys}= Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve; Z_{Ao}= Impedanz der Aorta.

Die Grundlage dieser Überlegungen ist die Annahme, dass die Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve sich proportional zur linksventrikulären Ejektionsfraktion verhält.

Um die komplexe Veränderung des Gefäßsystems besser beschreiben und wiedergeben zu können wurden Korrekturfaktoren, wie Alter, MAD, um die druckbedingten nichtlinearen Veränderungen des Aortendurchmessers auszugleichen und HF, zur Beschreibung der peripheren Pulswellenreflektion, in den Algorithmus mit aufgenommen.

Eine dieser korrigierten Formeln zur Bestimmung des Schlagvolumens wird nach Wesseling et al. als Cz- Methode bezeichnet (Wesseling et al. 1993).

$$V_{cz} = V_z[0,66 + 0,005 \times HF - 0,01 \times \text{Alter} \times (0,014 \times \text{MAD} - 0,8)]$$

Daraus folgend wird mit Hilfe eines Kalibrierungsfaktors (cal), welcher mittels Referenzmethode zur Bestimmung des HZVs ermittelt wird, und der HF das HZV nach der Cz-Methode bestimmt.

$$CO_{cz} = cal \times HF \times V_{cz}$$

Die beschriebene Methode von Wesseling zur Bestimmung des HZV, beziehungsweise des Schlagvolumens ist zwar eine der am häufigsten verwendeten, jedoch gibt es eine Vielzahl weiterer Algorithmen mit einer ähnlichen Annäherung.

$$HZV_{PC} = HF \times \frac{A_{sys}}{Z_{Ao}}$$

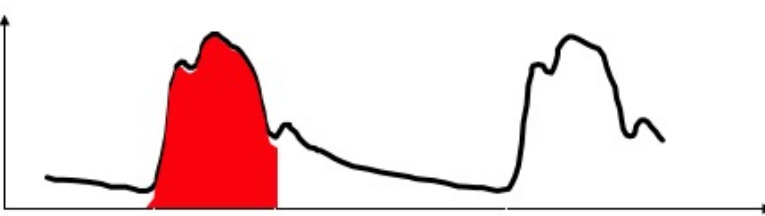
HZV_{PC} = HZV der Pulskontur; $Z_{Ao} = a / (b + (c \times \text{MAD}) + (d \times \text{HF}))$; HF = Herzfrequenz; MAD = mittlerer arterieller Blutdruck; a, b, c und d = altersabhängige Faktoren.

Zwei Gemeinsamkeiten haben hingegen die meisten Algorithmen- nämlich die Bestimmung der Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulscurve und die Kalibrierung anhand einer Referenzmethode zur Bestimmung der patientenspezifischen Parameter, wie Compliance und Gefäßwiderstand. Der systolische Anteil der Druckkurve erstreckt sich vom Ende der Diastole des vorausgegangenen Herzschlages bis zum dikroten Umschlagspunkt, der den Schluss der Aortenklappe und damit das Ende der Systole darstellt. Die Fläche dieses Anteils kann mittels Integralrechnung von Herzschlag zu Herzschlag bestimmt werden und darüber kontinuierlich Auskunft über das Schlagvolumen geben.

Die Kalibrierung durch eine Referenzmethode erfolgt meistens entweder durch die pulmonalarterielle oder die transpulmonale Thermodilutionsmethode und ermöglicht es einen patientenspezifischen Kalibrierungsfaktor zu berechnen. Die Rekalibrierung sollte in regelmäßigen Abständen, von vier bis sechs Stunden, aber insbesondere vor Therapieentscheidungen oder erwarteten Veränderungen der vorher bestimmten Compliance und Impedanz erfolgen.

Der Kalibrierungsfaktor in Kombination mit dem berechneten SV ermöglichen eine valide HZV-Trend Bestimmung.

Die durch die Pulsconturanalyse ermittelten HZV-Trends zeigten in Studien vergleichbar valide Werte zur pulmonalarteriellen Thermodilution (Rauch et al. 2002; Felbinger et al. 2002) und zur Echokardiografie mittels Doppler (Antonutto et al. 1995). Einschränkungen hat die Bestimmung des HZVs durch diese Methode allerdings bei Patienten mit Veränderungen des arteriellen Gefäßsystems, welche Auswirkung auf die Compliance und Impedanz der Gefäße hat, wie zum Beispiel: Aortenaneurysmata und periphere arterielle Verschlusskrankheiten. Aber auch Klappenerkrankungen und Herzrhythmusstörungen haben Einfluss auf die Messgenauigkeit.



$$PCCO = \underset{\substack{\uparrow \\ \text{Patientenspezifischer} \\ \text{Kalibrationsfaktor (wird} \\ \text{durch die Thermodilution} \\ \text{ermittelt)}}}{cal} \cdot \underset{\substack{\uparrow \\ \text{Systole}}}{HF} \cdot \int \left(\underset{\substack{\uparrow \\ \text{Fläche unter} \\ \text{Druckkurve}}}{\frac{P(t)}{SVR}} + \underset{\substack{\uparrow \\ \text{Compliance}}}{C(p)} \cdot \underset{\substack{\uparrow \\ \text{Form der} \\ \text{Druckkurve}}}{\frac{dP}{dt}} \right) dt$$

Abb. 2.: Pulsconturanalyse (Marx et al. 2015)

2.3.2 Methodik und Bedeutung der dynamischen Parameter

Der methodische Grundgedanke hinter den dynamischen Parametern ist, dass atmungsspezifische Veränderung der kardialen Vorlast, welche durch beatmungsinduzierte, intrathorakale Druckänderungen entstehen, zu einer darauffolgenden, messbaren und zyklischen Anpassung des SVs` führen (Morgan et al. 1966). Durch eine Änderung des SVs` wird konsekutiv auch die Auswurfleistung des Herzens und somit das HZV beeinflusst (Marik et al. 2011; Michard & Teboul 2000). Die Beurteilung dieser beatmungsinduzierten SV-Änderungen und der Einfluss auf die nachgeschalteten Variablen, wie *PPV*, *Pleth Variability Index (PVI)*, *Systo-*

lische Druckvariation (SPV) und SVV, wird nach Pinsky und Payen als funktionelles hämodynamisches Monitoring bezeichnet (Pinsky & Payen 2005). So beschrieben Perel et al. bereits im Jahr 1987 die hohe Sensitivität der systolischen Druckvariation bei mechanischer Beatmung als Vorhersagewert einer Hypovolämie (Perel et al. 1987). Jedoch ist die SPV nicht nur von den zyklischen beatmungsinduzierten Schwankungen der linksventrikulären Vorlast und der Compliance der arteriellen Gefäße abhängig, sondern wird zusätzlich auch noch vom intrapleuralem Druck beeinflusst.

Physiologische Grundlage hinter Bestimmung dieser dynamischen Werte, ist die Auswirkung mechanisch kontrollierter Druckbeatmung auf die Auswurfleitung und ihrer Regulierung durch den Frank-Starling-Mechanismus.

Bei der Inspiration kommt es zu einem Anstieg des rechtsartialen und intrapleuralem Drucks, welcher zu einer Abnahme des venösen Blutflusses zum rechten Herzen führt. Die Abnahme der Vorlast und gleichzeitige druckbedingte Steigerung der rechtsventrikulären Nachlast führen zu einem reduzierten rechtsventrikulären SV und konsekutiv zu einem kleineren enddiastolischen Füllungsvolumen des linken Ventrikels. Da diesen Vorgängen der kleine Körperkreislauf, der Lungenkreislauf zwischen geschaltet ist, erfolgt die Minderung des linksventrikulären SVs` erst einige Herzschläge später in der Expirationsphase. In der Inspirationsphase selbst, ist die linksventrikuläre Vorlast durch vermehrten Rückstrom des Lungenkapillarbluts durch den steigenden intrathorakalen Druck erhöht und die Nachlast des linken Herzen durch vermehrten intrapleuralem Druck gesenkt. Somit führt eine kontinuierliche, maschinelle Druckbeatmung zu einer Zunahme des linksventrikulären Schlagvolumens in der Inspirationsphase und zu einer Abnahme in der Expirationsphase (Pestel & Fukui 2009).

Diese beatmungsdruckassoziierten Schwankungen sind ausgeprägter bei Patienten mit Hypovolämie, als bei Patienten mit einem normovolämen Volumenstatus, weil bei Inspiration und dem damit verbundenen Anstieg des intrapleuralem Druckes die Wahrscheinlichkeit, bei einem geringeren Füllungsvolumen steigt, dass die V. cava inferior kollabiert. (Michard 2005; Cohn et al. 1967).

Diese Schwankungen können mittels Monitorverfahren und spezieller Algorithmen gemessen und analysiert werden. Während die SPV nur durch die Differenz aus Variation des arteriellen, systolischen Druckes im Zeitraum eines respiratorischen Zyklus ermittelt wird, werden für die Bestimmung des *PPVs`* beziehungsweise des *SVVs`* Mittelwerte der vier kleinsten und vier größten Pulsdruckwerte beziehungsweise Schlagvolumina innerhalb der letzten 30 Sekunden benutzt.

Parameter	Beschreibung	Berechnungsformel
SPV	Variation des systolischen arteriellen Drucks (SAP) während eines respiratorischen Zyklus	$SAP_{insp} - SAP_{exp}$
PPV	Errechnet aus den Mittelwerten der 4 kleinsten und 4 größten Pulsdruckwerte innerhalb der letzten zurückliegenden 30 Sekunden.	$\frac{PP_{max} - PP_{min}}{1/2 (PP_{max} + PP_{min})} \times 100$
SVV	Errechnet aus den Mittelwerten der 4 kleinsten und 4 größten Schlagvolumina innerhalb der letzten zurückliegenden 30 Sekunden.	$\frac{SV_{max} - SV_{min}}{1/2 (SV_{max} + SV_{min})} \times 100$

Tab. 1.: Dynamische Variablen der Volumenreagibilität

Aus diesem Grund hat vor allem die Bestimmung des PPV und des SVV eine große klinische Bedeutung bei der prädiktiven Vorhersage der Volumenreagibilität eines Patienten (Marik et al. 2009). Neben der Feststellung, dass lediglich nur 50% der Patienten auf eine Volumenbolusapplikation mit einer konsekutiven Erhöhung des SVs` reagieren, also sogenannte Responder sind, wurde in der Metanalyse von Marik et al. ebenfalls dargelegt, dass ein Schwellenwert der SVV von größer als 11,6% und eine PPV von größer als 12,5% dazu geeignet sind, zwischen Volumen Non-Respondern und Respondern zu differenzieren (Marik et al. 2009). Eine Arbeit von Cannesson et al. zeigt, dass für die PPV ein gewisser „Grau-Zonen-Bereich“, ein Bereich, in dem die Volumenreagibilität mittels PPV nur schwer vorherzusagen ist, besteht. Dieser Bereich liegt zwischen 9% und 13% und circa 25% der Patienten, von denen sich 50% auf Volumen reagibel zeigen, liegen in diesem (Goarin et al. 2011).

Dennoch erwies sich die PPV im Vergleich zu anderen dynamischen Parametern als guter prädiktiver Wert um eine Volumenreagibilität verlässlich vorherzusagen (Michard et al. 2000; Cannesson, Aboy, et al. 2011).

Voraussetzung für die Bestimmung dieser dynamischen Variablen mittels funktionellem hämodynamischen Monitoring ist eine volumenkontrollierte maschinelle Beatmung mit einem Tidalvolumen zwischen 8-10 ml/kgKG, wie sie auch alle Patienten der durchgeführten Studie erhielten, da die prädiktiven Werte von SVV und PPV zur Differenzierung von Respondern und Non-Respondern nur in diesem Bereich eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen (De Backer et al. 2005; Charron et al. 2006). Bei der invasiven Beatmung mit höheren Tidalvolumen oder bei Patienten mit Spontanatmung kann es zu höheren Amplitudenschwankungen des Pulsdruckes beziehungsweise SVs` kommen und damit verbunden zu falsch hohen PPV und SVV Werten. Von diesen falsch hohen Werten darf nicht auf einen Volumenmangel des Patienten geschlossen werden, da die Schwankungen durch die höheren intrathorakalen Drücke und nicht durch den Volumenmangel verursacht werden. Ebenfalls Einfluss auf die

Schwellenwerte zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern hat eine Änderung des PEEP-Niveau, dieses sollte deswegen möglichst konstant gehalten werden, und die Gabe von Noradrenalin, welche sich meist nicht vermeiden lässt, jedoch Anlass zur vorsichtigen Interpretation der gemessenen Werte gibt. (Renner et al. 2008; Renner, Meybohm, et al. 2009).

2.3.3 Prinzip der Fingerplethysmographie nach Penaz

Das Grundprinzip hinter dem Nexfin HD Monitor ist die Volume-Clamp-Fingerplethysmographie. Häufig wird diese Technik zur nicht-invasiven kontinuierlichen Messung des arteriellen Fingerblutdruckes auch nach ihrem Erstbeschreiber dem tschechischen Physiologen J. Penaz als Penaz-Prinzip bezeichnet (Boehmer 1987). Im Jahr 1973 beschrieb J. Penaz erstmals eine Methode zur photoelektrischen Messung des Blutdrucks, die auf Grundlage des Prinzips der entlasteten Gefäßwand basiert (Penaz 1973).

Zur Messung wird eine zirkuläre und mit Luft gefüllte, aufblasbare Druckmanschette um die Mittelphalanx des zweiten, dritten oder vierten Fingers gelegt (Perel et al. 2011). Diese Manschette enthält eine Infrarot Strahlungsquelle und eine gegenüberpositionierte Photodiode, beziehungsweise ein Photoelement, welches die Änderung der Transmission der ausgesendeten Strahlung und damit Volumenschwankungen in den Fingerarterien registriert und als Plethysmogramm auswertet. Das Prinzip beruht auf einem komplexen Regelkreis, welcher mit einer ständigen Anpassung des Manschettendruckes, durch ein elektropneumatisches Ventilsystem gesteuert, an die blutdrucksynchronen Volumenschwankungen einhergeht, sodass letztlich das arterielle Gefäßvolumen in der Fingerarterie konstant und damit der transmurale Druck bei null gehalten werden. Somit kommt es abhängig von arteriellen Volumenveränderungen in den Fingern zu einem schnellen und ständigen Anstieg und Abfall des Manschettendruckes und damit verbunden zur Veränderung des Druckes auf den Finger. In der Systole steigt der Druck im Gefäßsystem und der Gefäßdurchschnitt und das Blutvolumen steigen proportional dazu an, wodurch mehr Licht absorbiert wird. Über den Regelkreis und das pneumatische Ventilsystem kommt es zum Anstieg des Manschettendruckes, zum Auspressen des Volumens aus dem Finger und zur Abnahme des Gefäßdurchmessers. In der Diastole verhält sich das System konträr.

Die Differenz, aus arteriellen Fingerdruck und dem photoplethysmographisch gesteuerten Gegendruck der Manschette, soll im gesamten Messverlauf gegen null streben und spiegelt den transmuralen Druck wieder. Vereinfacht lässt sich sagen, dass im Zustand der entlasteten Gefäßwand der Manschettendruck gleich dem arteriellen Gefäßdruck ist und dadurch von Schlag zu Schlag registriert werden kann (Penáz et al. 1976; Boehmer 1987).

Zu Beginn einer jeden Messung und zusätzlich in regelmäßigen Abständen erfolgt eine Kalibrierung des Systems, um die Messgenauigkeit und den Zustand der entlasteten Gefäßwand zu gewährleisten, da das System von vielen Faktoren ständig beeinflusst wird. Zu diesen Faktoren gehören Veränderungen des Vasotonus und der zugehörigen Parameter wie Gefäßdurchmesser und Compliance, wechselnde Raumlichtbedingungen, welche das photoplethysmographische Signal beeinflussen, die Volumenänderung im Finger durch den konstant gehaltenen Druck und die nicht lineare Druckübertragung auf die Fingerarterie durch die Manschette, begünstigt durch unterschiedliche Gewebeeigenschaften (Fortin et al. 2006). Zur Kalibrierung des Systems wird der Manschettendruck langsam von 0 mmHg ausgehend schrittweise erhöht. Damit verbunden steigen die mittels Plethysmogramm gemessenen Amplituden der Oszillation an und erreichen im Bereich des MAD ein Maximum. Nach dem erreichten Maximum sinken die oszillatorischen Amplituden um suprasystolisch letztendlich zu erlöschen. Das bestimmte Amplitudenmaximum, der Punkt, an dem der Zustand der entlasteten Gefäßwand erreicht ist, stellt die Grundlage zur Kalibrierung des oben beschriebenen Systems dar.

Trotz Weiterentwicklung der Kalibrierungsroutine zur verbesserten Anwendung des Penaz-Prinzips im klinischen Alltag durch Wesseling et al. und weitere Arbeitsgruppen muss diese Kalibrierung in regelmäßigen Abständen erfolgen, hieraus resultieren Messpausen der Blutdruckkurve, welche unter Umständen die Genauigkeit des Systems einschränken (Wesseling 1996; Langewouters et al. 1998; Imholz et al. 1998).

Heute gibt es eine Vielzahl von Monitorsystemen, die auf dem Penaz-Prinzip basieren, eines davon ist der Nexfin HD[®] Monitor der Firma BEYME. Dieser Monitor wurde in der Studie verwendet und wird in einem der nachfolgenden Kapitel genauer erläutert werden.

2.4 Nexfin HD[®] Monitorsystem

Das Nexfin HD[®] Monitorsystem (ehemals: BMEYE, Amsterdam, Niederlande, nunmehr: Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) bestimmt durchgehend absolut nicht-invasiv als primäre Zielgröße das HZV beziehungsweise den HI. Gemessen wird einzig und allein mit einer aufblasbaren Fingermanschette. Grundlage dieser kontinuierlichen Blutdruck Messung ist die Volume-Clamp-Fingerplethysmographie, die Umwandlung der bestimmten Fingerblutdruckkurve in eine brachiale arterielle Wellenform und die nachfolgende Analyse. Dieses nicht kalibrierte Verfahren ermöglicht dadurch eine Trendanalyse des HZVs` und liefert Echtzeitwerte zu hämodynamischen Veränderungen des Patienten im Rahmen von Diagnostik und Therapie.

Die Messung und Analyse dieser verschiedenen Blutdruckwerte basiert auf zwei von Wesseling und Kollegen beschriebenen Modellen, der cZ- und der Modelflow-Methode und dem daraus hervorgehenden weiterentwickelten Algorithmus zur Pulskonturanalyse, dem erstmals im Jahr 2007 beschriebenen, CO-Trek Algorithmus, welcher die Basis für die Analyse, der durch den Nexfin Monitor[®] ermittelten Werte bildet (Harms et al. 1999; Bogert & van Lieshout 2005; Wesseling et al. 1993). Neben der Bestimmung der primären Zielgrößen HZV ist es mit dem Nexfin HD Monitor ebenfalls möglich andere Parameter, wie Blutdruck, HF, SV, PPV, SVV, SVR und die linksventrikuläre Kontraktilität (dp/dT) zu ermitteln.

Die Bestimmung des SV durch den Nexfin HD[®] Monitor erfolgt in drei Schritten (Perel et al. 2011). Zuerst erfolgt die Ermittlung des Fingerblutdrucks mittels Fingermanschette durch die Volume-Clamp-Methode. Der Fingerarteriendurchmesser wird dabei durch die Manschette konstant gehalten und der dafür aufgebrauchte Druck, dieser spiegelt den arteriellen Fingerdruck im Verlauf von Systole und Diastole wieder, gemessen. Diese in Echtzeit gemessene Druckkurve wird in einem weiteren Schritt durch einen Algorithmus im Nexfin Monitor[®] zu einer arteriellen, brachialen Blutdruckkurve umgewandelt und bildet die Grundlage für die Abschätzung des aortalen Drucks, welcher der Ausgangspunkt zur Bestimmung des SVs ist. Im dritten Schritt erfolgt nun die Pulskonturanalyse durch die CO-Trek Methode, die Bestimmung des SVs und konsekutiv die Trendanalyse des HZVs. Zur Ermittlung des SVs benötigt der Nexfin Monitor[®] die Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Pulskurve (PSA), welche mittels Integralrechnung durch den CO-Trek Algorithmus bestimmt wird, und die kardiale Nachlast (Z_{in}). Die kardiale Nachlast wird unter zur Hilfenahme des Drei-Elemente-Windkesselmodells bestimmt. Zwei von drei die Nachlast bestimmenden Parameter, die Impedanz und die aortale Compliance, können durch den Monitor unter Verwendung des Zusammenhangs von Durchmesser und Druck der Aorta annäherungsweise ermittelt werden. Die Bestimmung des totalen peripheren Widerstands, als dritte Komponente, erfolgt hingegen nur als Modelberechnung. Zusätzlich zu den gemessenen, beziehungsweise am Modell bestimmten Parametern Impedanz, arterielle Compliance und peripherer Widerstand zur Bestimmung der Nachlast, fließen Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten in den Algorithmus mit ein und ermöglichen eine individuell an jeden einzelnen Patienten angepasste Blutdruckmessung und ferner eine Berechnung des SVs (Vincent & Hall 2011; Perel et al. 2011):

$$SV = PSA / Z_{in}$$

2.5 Medikamente und Plasmaersatzlösungen

2.5.1 Inotropika und Vasopressoren

2.5.1.1 Cafedrin-Theodrenalin (Akrinor®)

Bei Akrinor® handelt es sich um ein Notfallmedikament zur Behandlung von peri- und intraoperativer Hypotonie und zur Therapie des hypotonen Kreislaufversagens. Es besteht aus Theodrenalin (Theophyllin und Noradrenalin) und Cafedrin (Coffein und Ephedrin) in einem Mischungsverhältnis von 1:20 (Heck et al. 2014). Die Wirkung von Akrinor setzt bereits nach ein bis zwei Minuten ein. Die Wirkdauer liegt zwischen 30 bis 60 Minuten (Thiel & Roewer 2014). Im Rahmen der Studie wurde Akrinor® primär bei der Einleitung zur Therapie von Hypotension verabreicht.

2.5.1.2 Noradrenalin (Arterenol®)

Noradrenalin gehört zu den endogenen Katecholaminen. Es ist ein natürliches Sympathomimetikum. Im klinischen Alltag wird es als Notfallmedikament im septischen oder kardiogenen Schock und bei Rechtsherzversagen eingesetzt. Peri- und intraoperativ kann es als Perfusor-Therapie zur Stabilisierung des Blutdrucks eingesetzt werden. Die Halbwertszeit liegt bei circa zwei bis drei Minuten (Thiel & Roewer 2014).

Hauptsächlich bindet Noradrenalin an die α -Adrenorezeptoren und vermittelt so eine starke Vasopression. In peripheren venösen Gefäßen führt die Stimulation von α -Rezeptoren zu einem vermehrten Blutrückstrom zum Herzen und daraus resultierend zu einer Steigerung der venösen Vorlast (Persichini et al. 2012). Die Aktivierung von α -Rezeptoren im arteriellen Gefäßsystem führt zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks und Erhöhung der kardialen Nachlast. Eine geringfügige β -agonistische Affinität erzeugt am Herzen positive inotrope, chronotrope und dromotrope Effekte. Die β_2 -agonistisch vermittelte Wirkung führt an den Koronarien zu einer Vasodilatation und einem diastolischen Blutdruckanstieg (Sun et al. 2002). Der Wirkeintritt ist bei Bolusgabe intravenös schon nach 30 bis 60 Sekunden zu erwarten. Dauer der Wirkung und Eliminations-Halbwertszeit liegen bei nur wenigen Minuten (Thiel & Roewer 2014). Noradrenalin wurde im Zuge der Studie primär intraoperativ zur Perfusor-gesteuerten Therapie in beiden Gruppen eingesetzt. In der Studiengruppe wurde es nach Therapiealgorithmus verabreicht, nachdem Volumen und Inotropika Therapie kein zielführendes Ergebnis gezeigt haben und der Mittlere Arterielle Druck nicht über 60mmHg gesteigert werden konnte.

2.5.1.3 Dobutamin (Dobutrex®)

Bei Dobutamin handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Katecholamin aus einer Raze-mat. Es wird primär zu Steigerung der Inotropie als kontinuierliche intravenöse Perfusor-Infu-sion im Zuge einer Notfallbehandlung verabreicht. Die chemische Grundstruktur besteht aus einem R(+)-Enantiomer, welches die β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren in einem Verhältnis von drei zu eins stimuliert, und einem S(-)-Enantiomer, welches die α_1 -Rezeptoren agonistisch aktiviert (Heck et al. 2014). Eine Pseudo- β -Selektivität ergibt sich, weil sich die α -Rezeptor vermittelte Vasokonstriktion mit der β_2 -Adrenorezeptoren vermittelten Vasodilatation scheinbar aufhebt (Marx et al. 2015). Die Bindung von Dobutamin an die β_1 -Rezeptoren bewirkt einen erniedrig-ten linksventrikulären enddiastolischen Druck, eine Steigerung der Herzfrequenz, Anstieg des Herzminutenvolumens, Abnahme des totalen peripheren Widerstands und Zunahme des my-okardialen Sauerstoffverbrauchs. Dobutamin hat eine Halbwertszeit von zwei bis drei Minuten. Bis Dobutamin seine maximale Wirkung nach Gabe entfalten kann, vergehen circa acht bis zehn Minuten, da sich zuerst ein Verteilungsgleichgewicht einstellen muss (Thiel & Roewer 2014). Aus diesem Grund erfolgt die Gabe von Dobutamin nur als kontinuierliche intravenöse Gabe und nicht als dauerhafte Bolustherapie. In der hier durchgeführten Studie erhielten nur Patienten der Studiengruppe nach Protokoll Dobutamin. Dies wurde verabreicht bei einem Absinken des Herzindex unter 2,5 und einer Pulsdruckvariation unter zehn Prozent. In der Kontrollgruppe lag es im Ermessen des therapierenden Anästhesiologen wann und ob mittels Dobutamin therapiert werden musste.

2.5.2.1 Plasmaersatzlösungen

In der Therapie des peri- und intraoperativen Volumenmangels kommen neben Blutprodukten auch sogenannte Plasmaersatzlösungen zum Einsatz. Diese können in zwei große Haupt-gruppen unterteilt werden und stellen eine medikamentöse Therapie dar. Auf der einen Seite die kristalloiden auf der anderen die kolloidalen Lösungen. Die Differenzierung geht aus einer Arbeit von T. Graham aus dem Jahr 1861 hervor (Graham 1861). Die Wahl des richtigen Vo-lumenersatzes und Menge ist für den Therapieerfolg entscheidend. Eine Fehleinschätzung des Volumenstatus kann entweder zu einer Hypovolämie, damit verbunden eine Organmin-derperfusion oder zu einer Hypervolämie, mit resultierenden Ödemen oder kardialer Dekom-pensation führen (Renner et al. 2012).

Kristalloide Infusionslösungen beinhalten in Wasser gelöste Elektrolyte und/oder Glukose in verschiedenen Konzentrationen und Zusammensetzungen. Glukoselösungen enthalten keine

anderen Kristalloide beziehungsweise keine anderen Elektrolyte und werden durch ihren Glukoseanteil differenziert (Thiel & Roewer 2014). Zum Einsatz kommen kristalloide Lösungen perioperativ bei moderatem Volumenmangel und als Ergänzung zu anderen Infusionstherapien. Die Infusionsgeschwindigkeit ist abhängig vom Volumenstatus des Patienten und der Dringlichkeit der Substitution. Kristalloide Infusionslösungen sind günstig und haben den Vorteil keine allergischen Reaktionen beim Patienten auszulösen (Marx et al. 2015).

Kolloidale Infusionslösungen beinhalten hingegen hochmolekulare Teilchen (Kolloide [Altgriechisch κόλλα für Leim]) in einer Größe zwischen 1 nm und 1 µm, meist mit Wasser als Lösungsmittel (Hydrokolloide). Im klinischen Alltag werden zwei Gruppen der Kolloide unterschieden: körpereigene und artifiziell hergestellte Kolloide. Zu den körpereigenen Kolloiden werden Humanalbumin, gewonnen aus menschlichem Plasma, Plasmaproteinlösungen und gefrorenes Frischplasma (FFP) gezählt. Die künstlich produzierten Kolloide enthalten Hydroxyethylstärke (HES) oder Gelatine. Aufgrund ihrer Größe, Molekulargewichts und Ladung können Kolloide, im Gegensatz zu den Kristalloiden, nicht frei durch das Gefäßendothel diffundieren, dadurch erzeugen sie einen onkotischen Druck, der gleich oder größer ist, als die des Blutplasmas und die Verweildauer im Gefäßsystem wird erhöht. Zusätzlich binden sie Flüssigkeit im Intravasalraum, dies erklärt warum nur die Hälfte oder sogar ein Viertel des Infusionsvolumens an Kolloiden infundiert werden muss um eine vergleichbare Stabilisierung des Kreislaufs zu erreichen wie bei den Kristalloiden (Marx et al. 2015). Besonders die synthetischen Kolloide (HES/Gelatine) erhöhen den kolloidosmotischen Druck des Blutplasmas und erzeugen einen langanhaltenden und ausgeprägten Volumeneffekt, wodurch sich kardiale Vorlast und Schlagvolumen steigern lassen (Trof et al. 2010).

2.5.2.1 Kristalloide Lösungen/ Balancierte Lösungen (Sterofundin ISO®)

Bei der Infusion von kristalloiden Infusionen sind isotone Vollelektrolytlösungen, welche eventuell durch Zugabe von speziellen Ionen, wie Malat oder Acetat, plasmaadaptiert sind, zu präferieren. Solche dem Elektrolythaushalt des Blutplasmas angepassten und modifizierten Vollelektrolytlösungen nennt man balancierte Lösung. Im Weiteren wird beispielhaft für eine balancierte Vollelektrolytlösung das in der Studie verwendete Sterofundin ISO® der Firma B. Braun Melsungen AG beschrieben. Herstellerangaben zufolge besitzt Sterofundin ISO® einen pH-Wert zwischen 5,1 bis 5,9 und eine theoretische Osmolarität von 309 mosm/l und soll zur Substitution extrazellulärer Flüssigkeit bei isotoner Dehydration und bei bestehender oder drohender Azidose eingesetzt werden (B.Braun Melsungen AG 2014). Durch Anpassung der Infusionslösung an die physiologischen Verhältnisse des Blutplasmas verringert man die Wahrscheinlichkeit für Hyperchlorämie und Azidose und deren Folgeschäden, wie Verminderung

der Nierenperfusion, sowie eine Verschiebung des Säure-Basen-Haushalts. Als Puffersysteme zur Verminderung der Dilutionsazidose enthält Sterofundin ISO® Malat (Anion der Äpfelsäure) und Acetat (Anion der Essigsäure). Beide Gruppen der Studie erhielten eine kontinuierliche Infusion Sterofundin ISO® mit einer Geschwindigkeit von 6ml/kg/h. In der hier durchgeführten Studie wurde Sterofundin ISO® in der Studiengruppe nach Therapiealgorithmus als 500 ml Bolus verabreicht, wenn der HI größer gleich 2,5 oder unter 2,5 und PPV größer 10% war. In der Kontrollgruppe erfolgte die Volumen Bolus Gabe nach Abschätzung der herkömmlichen Volumenparameter durch den Anästhesiologen. Kristalloide Flüssigkeiten wurden aufgrund des Nebenwirkungsprofils kolloidalen Lösungen vorgezogen.

2.5.2.2 Kolloidale Lösungen (Hydroxyethylstärke)

Hydroxyethylstärke (HES), ein pflanzliches aus Kartoffel- und Maisstärke produziertes Polysaccharid, wird zur Volumenersatztherapie bei moderaten und großen Volumenverlusten eingesetzt. HES wird auch als Plasmaexpander bezeichnet, aufgrund seiner Fähigkeit Flüssigkeit im Intravasalraum zu binden. Bei den heute im klinischen Alltag am häufigsten verwendeten HES Produkten, dem 6% HES, handelt es sich um Präparate der dritten Generation. Die Nierenschwelle für HES liegt zwischen 60 bis 70kD, somit können kleinere HES-Moleküle renal ausgeschieden werden (Marx et al. 2015). Größere HES-Moleküle werden über das retikuloendotheliale System aus dem Gefäßsystem mittels Phagozytose entfernt und im Lysosomen gespeichert und dort aufgeschlossen und eliminiert (Thiel & Roewer 2014). Die lysosomale Speicherung ist Hauptgrund für die bekannten Arzneimittelnebenwirkungen der HES, wie Pruritus, Hepatospleomegalie und Minderperfusion des Nierengewebes (Thiel & Roewer 2014). Kolloidale Flüssigkeit in Form von HES erhielten Patienten beider Gruppen, verwendet wurde hierzu primär Volulyte 6% der Firma Fresenius Kabi. In der Kontrollgruppe nach Abschätzung des Volumenstatus an Hand herkömmlicher Volumenparameter und Ermessen des behandelnden Anästhesiologen und in der Studiengruppe nach Bestimmung der Volumenparameter *PPV*, *SVV* und *HI* mittels Nexfin-Gerät.

2.6 Statistik

Zur Bestimmung der Fallzahl erfolgte eine Abschätzung der postoperativen Komplikationen bei einem ähnlichen Patientenkollektiv, welches bereits am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel behandelt wurde. Um eine Reduzierung der Komplikationen von 45% auf 30% und eine Optimierung des intraoperativen Volumenstatus durch die frühe, zielgerichtete Therapie zu erreichen und das Ergebnis statistisch zu belegen, ergab die Berechnung mittels G-Power Software eine jeweilige Gruppengröße von 35 Patienten. Für die Berechnung der Gruppengröße wurde ein beidseitiges Signifikanzniveau von 5% und eine Power von 80% angenommen. Der Fehler 1. Art, die Nullhypothese abzulehnen, obwohl diese korrekt ist, liegt somit bei $\alpha=0,05$. Den Fehler 2. Art, die Alternativhypothese auszuschließen, obwohl diese richtig ist, zu begehen, liegt bei $\beta=0,8$. Aus vorausgegangenen Studie ist eine Rate von 10-20% für das Ausscheiden eines Patienten aus der Studie, aus verschiedensten Gründen, anzunehmen. Aufgrund dieser Annahme und Berechnungen wurden insgesamt 43 Patienten pro Gruppe in die Studie eingeschlossen.

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit einer Statistik-Software (GraphPad 7 for MacOSX, Version 7.0c (März 2017), GraphPad Software Inc., La Jolla, San Diego, CA, USA).

Alle Datenreihen wurden vor der Auswertung auf ihre Korrektheit geprüft. Darauf erfolgte eine Testung der Normalverteilung durch drei verschiedene Tests, dem Shapiro-Wilk-Test, dem Kolmogorov-Smirnov-Test und dem D'Agostino-Pearson-Test. Die Testreihen, welche eine Normalverteilung aufwiesen, wurden mit dem parametrischen Student t-Test ausgewertet. Datensätze, welche nicht normalverteilte Werte enthielten, wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test statistisch analysiert. Daten, die eine Kategorie, also etwa das Geschlecht, beschrieben, wurden mit dem Chi-Quadrat-Test genauer differenziert.

Für alle durchgeführten Testverfahren gilt die Alternativhypothese, bei einem p-Wert kleiner als 0,05, anzunehmen. Alle Datensätze wurde bis zur 225 Minute, der mittleren Operationszeit, ausgewertet und in tabellarischer oder graphischer Form dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemein

3.1.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 86 Patienten, randomisiert in einer Kontroll- und einer Studiengruppe, über den Zeitraum von 20 Monaten (Begin der Studie im März 2014 und Beendigung der Studie im Oktober 2015) perioperativ mit dem Nexfin HD® Monitor hämodynamisch überwacht und nach dem im Studienprotokoll vorgesehenen Therapiealgorithmus behandelt. Sieben Patienten mussten aus verschiedenen Gründen aus der Studie ausgeschlossen werden, so dass am Ende ein Patientenkollektiv von 79 Patienten zur Auswertung vorhanden war. Alle Patienten wurden am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel abdominal-chirurgisch in den Fachbereichen der Allgemeinchirurgie oder Urologie operiert. Von den Studienteilnehmern waren 26,5% weiblich und 73,5% männlich. Das durchschnittliche Alter in der Studiengruppe lag bei 67 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 65 Jahren. Die jüngsten Studienteilnehmer waren 39 Jahre alt, die ältesten 84 Jahre alt. Neben Alter und Geschlecht wurden weitere demographische Daten erfasst und dokumentiert. Zusätzlich wurden klinische Score-Systeme zur Beurteilung perioperativer Risiken mitaufgenommen. Zu diesen Scores gehört die ASA-Klassifikation und der POSSUM-Score (Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity), welche eine gute Abschätzung von intraoperativen Risiken für den Patienten ermöglichen (Tran Ba Loc et al. 2010).

	Studiengruppe n=39	Kontrollgruppe n=40	p-Wert
Alter (Jahren)	67 (9)	65 (13)	p=0.40
Geschlecht m/w	28/ 11	30/ 10	p=0.49
Größe (cm)	174 (9.6)	176 (8.1)	p=0.33
ABW (kg)	79.74 (19.35)	80.8 (8.11)	p=0.78
PBW (kg)	68.38 (10,2)	69.42 (10.5)	p=0.66
ASA II/III	28/11	28/12	
Possum (Physiologisch)	18.0 (3.7)	17.5 (3.1)	p=0.52
Possum (Operativ)	17.4 (4.1)	18.0 (4.5)	p=0.53

Tab. 2.: Demographische Daten und präoperative Patientencharakteristika, Werte als Mittelwerte (\pm SD) angegeben; ABW: Aktuelles Körpergewicht (actual body weight), PBW: vorhergesagtes Körpergewicht (predicted body weight), ASA: Physiologischer Status-Einteilung nach der American Society of Anesthesiologists, POSSUM: Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity.

3.1.2 Art der operativen Eingriffe

Die durchgeführten Eingriffe lassen sich grob in zwei große Gruppen einteilen. In Operation, bei denen das Operationsgebiet der Darm war und in Operationen außerhalb dieses Gebietes (Nicht-Darm). Der Bereich Nicht-Darm, lässt sich im Weiteren unterscheiden in Operationen an der Leber, am Pankreas, urologische Operationen im Bereich von Niere und Harnleiter und Prostata Operationen. Unter „Andere“ werden Eingriffe außerhalb dieser Gebiete, die allein- stehend oder zusätzlich durchgeführt worden sind, verstanden.

	Studiengruppe n=39	Kontrollgruppe n=40	Gesamt n=79
Darm-OP, n (%)	9 (47)	10 (53)	19
Nicht-Darm-OP, n (%)	30 (50)	30 (50)	60
Leber OP, n (%)	8 (67)	4 (33)	12
Pankreas OP, n (%)	4 (40)	6 (60)	10
Urologische OP, n (%)	6 (50)	6 (50)	12
Prostata OP, n (%)	9 (50)	9 (50)	18
Andere, n (%)	6 (50)	6 (50)	12

Tab. 3.: Art und Lokalisation der operativen Eingriffe

Die Verteilung der Operationen zeigt ein ausgewogenes Bild zwischen Studien- und Kontroll- gruppe. Rund 24% aller durchgeführten Operationen betrafen den Darm, eventuell in Kombi- nation mit anderen Gebieten, 76% waren Eingriffe im Nicht-Darm-Gebiet, von denen ein Groß- teil im Bereich der Leber oder der Prostata stattfanden.

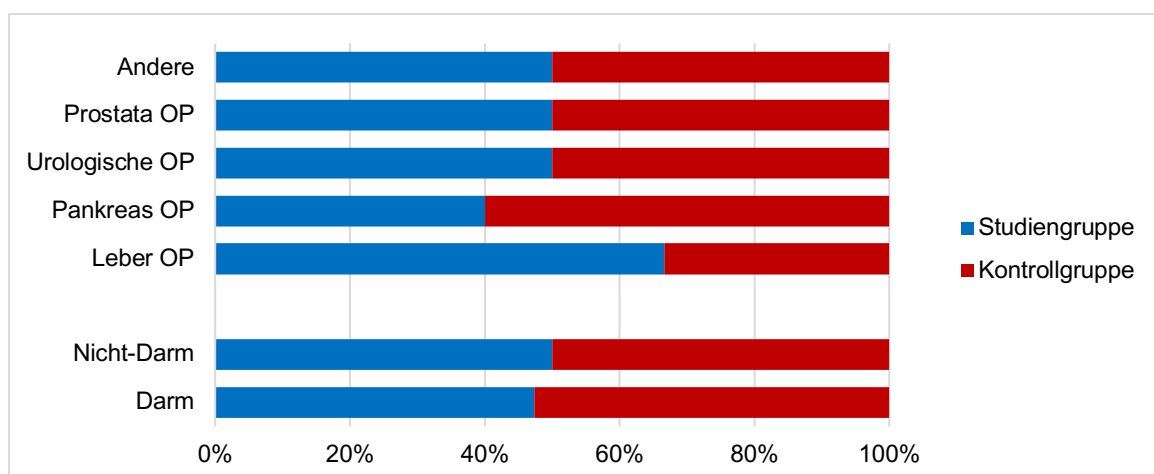


Abb. 3.: Häufigkeiten der verschiedenen Operationsgebiete im Gruppenvergleich

Bei Betrachtung der einzelnen Operationsgebiete im Vergleich zwischen den Gruppen fällt auf, dass Operationen der Leber in der Studiengruppe doppelt so häufig stattfanden, als in der Kontrollgruppe, wohingegen Operationen am Pankreas häufiger in der Kontrollgruppe durchgeführt worden sind. Insgesamt zeigt sich dennoch ein gutes randomisiertes Verteilungsmuster zwischen den beiden Gruppen. Die durchschnittliche Operationsdauer beider Gruppen ist ebenfalls vergleichbar. Eine Operation in der Studiengruppe hat im Durchschnitt 225 Minuten gedauert, eine Operation in der Kontrollgruppe im Schnitt 215 Minuten ($p=0.92$).

3.2 Flüssigkeitsbilanz und intraoperative Volumen-, Katecholamin- & Inotropikagabe

3.2.1 Intraoperative Flüssigkeitsbilanz im allgemeinen Gruppenvergleich

Die intraoperative Flüssigkeitsbilanz setzt sich zusammen aus Blut- und Urinverlust und zugeführten Volumen, wie zum Beispiel Erythrozyten- und Frischplasmakonzentraten und kolloidaler und kristalloider Flüssigkeit. Alle diese Parameter wurden über den kompletten peri- und intraoperativen Zeitraum in regelmäßigen Abständen gemessen und dokumentiert. In die statistische Auswertung fließen alle Werte von Operationsbeginn bis Operationsende mit ein. In die graphische Analyse fließen die Werte die 15 Minuten vor Operationsbeginn, welcher den Zeitpunkt null markiert, bis zu den Werten 225 Minuten nach Operationsbeginn mit ein.

	Studiengruppe n=39	Kontrollgruppe n=40	p-Wert
Kristalloide (ml)	3224 ± 1708	3223 ± 1595	p=0.99
Kolloide (ml)	622 ± 473	440 ± 533	p=0.11
EK (ml)	177 ± 369	88 ± 253	p=0.21
FFP (ml)	0	209.9 ± 45	p<0.05
Urinausfuhr (ml)	491 ± 455	443 ± 405	p=0.62
Blutverlust (ml)	1024 ± 893	903 ± 901	p=0.55
Flüssigkeitsbilanz (ml)	2469 ± 1539	2475 ± 1375	p=0.99

Tab. 4.: Intraoperative Flüssigkeitsbilanz im Gruppenvergleich, Datenvergleich mittels Mann Whitney U- Test und Student's t-Test, EK: Erythrozytenkonzentrate, FFP: Frischplasmakonzentrate (fresh frozen plasma), Mittelwert ± Standardabweichung.

Bei Betrachtung dieser Werte und der dazugehörigen graphischen Darstellung der Mittelwerte, fällt kein signifikanter Unterschied der einzelnen Parameter, mit Ausnahme der Menge an transfundierten FFPs, zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe auf. Die Gesamtflüssigkeitsbilanz der einzelnen Gruppen unterscheidet sich nur geringfügig ($p=0.99$). Der Vergleich

der verabreichten Menge an kolloidaler Flüssigkeit in beiden Gruppen durch den Mann-Whitney-U Test zeigt, dass in der Studiengruppe deutlich mehr Kolloide verabreicht worden sind, als in der Kontrollgruppe ($p=0.11$).

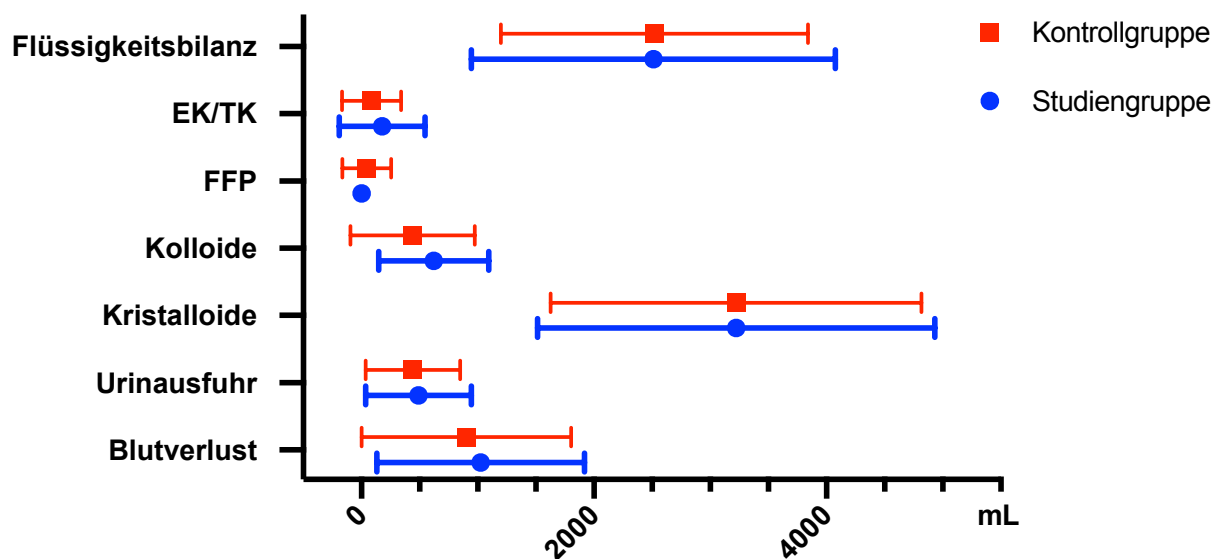


Abb. 4.: Intraoperative Flüssigkeitsbilanz im Gruppenvergleich.

In der Kontrollgruppe wurden zweimal Frischplasmakonzentrate transfundiert. In der Studiengruppe war ein Einsatz von FFPs nicht indiziert, hieraus ergibt sich der signifikante Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen.

3.2.2 Intraoperative Volumensubstitution mit kristalloider und kolloidaler Flüssigkeit im Gruppenvergleich

Die zwei zur intraoperativen Volumensubstitution zur Verfügung stehenden Substanzgruppen, die Kolloide und die Kristalloide, wurden nach Studienprotokoll verabreicht und die infundierte Menge in regelmäßigen, 15-minütigen Intervallen dokumentiert. Beide Gruppen erhielten annähernd gleich viel Volumen, jedoch wurde gruppenübergreifend mehr kristalloide Flüssigkeit verwendet als kolloidale. In beiden Gruppen finden sich keine Ausreißer, welche überdurchschnittlich viel oder wenig Volumen erhalten haben. Die durchschnittliche intraoperativ dem Patienten zugeführte Volumenmenge ist in Abb. 5 verdeutlicht. In der Studiengruppe erhielten die Patienten im Schnitt $3223.7 \text{ ml} \pm 1708.4 \text{ ml}$ Kristalloide und $621.8 \text{ ml} \pm 472.5 \text{ ml}$ Kolloide. Das Kontrollgruppemittel für Kristalloide lag bei $3222.5 \text{ ml} \pm 1595.5 \text{ ml}$ und für Kolloide bei $440 \text{ ml} \pm 533.9 \text{ ml}$.

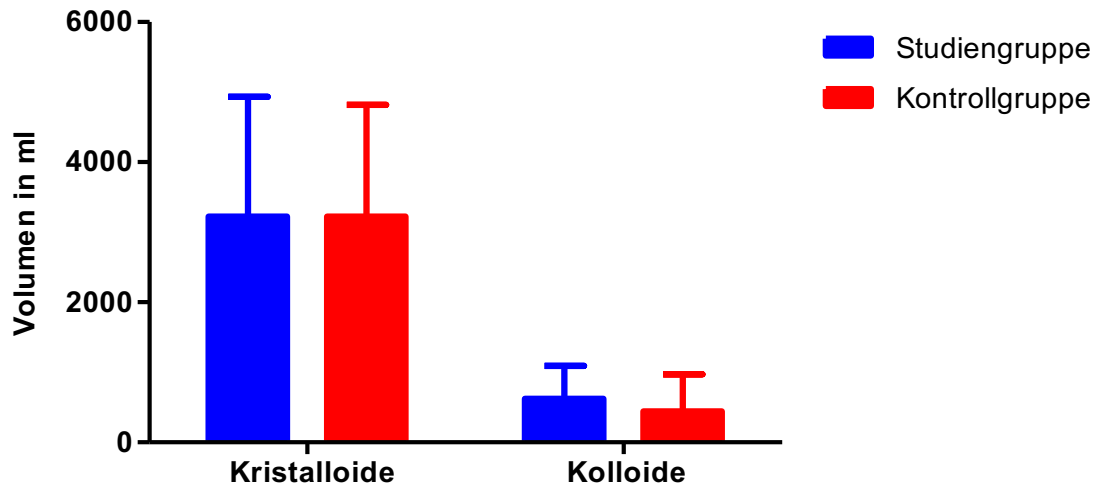


Abb. 5.: Durchschnittliche Intraoperative Volumensubstitution in ml.

Im Vergleich der intraoperativ verabreichten kristalloiden Volumengesamtmenen im zeitlichen Verlauf zwischen den beiden Gruppen fällt auf, dass zu den Zeitpunkten 0 und 15 Minuten, also zu Beginn der Operation, die Studiengruppe mehr Volumen erhalten hat. Ebenfalls anzumerken ist, dass beide Gruppen in dieser Phase nach Operationsbeginn ihre Maxima erreichen und danach die verabreichte Volumengesamtmenge absinkt und sich auf ein Plateau einpendelt, wobei es in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt nach 150 Minuten zu einem erneuten Anstieg der infundierten Volumenmenge kommt.

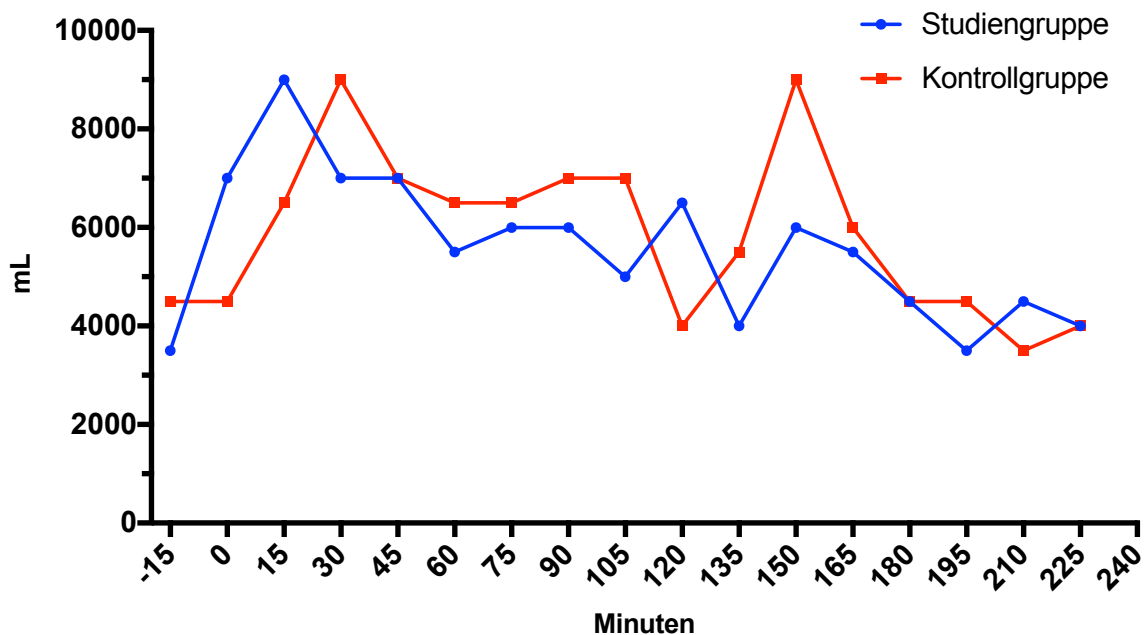


Abb. 6.: Volumengesamtmenge in ml zum Zeitpunkt X

Die Analyse der durchschnittlichen Menge von kristalloider Flüssigkeit pro Patient für einen bestimmten Zeitpunkt X spiegelt diesen Eindruck ebenfalls wieder – ein Patient der Studiengruppe erhält 15 Minuten nach Operationsbeginn im Durchschnitt mehr Volumen als einer der Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Beginn der Operation erhalten 14 Patienten der Studiengruppe und 13 Patienten der Kontrollgruppe kristalloide Flüssigkeit. Die durchschnittlich infundierte Menge pro therapierten Patient in der Studiengruppe beträgt $642,9\text{ml} \pm 234,4\text{ ml}$ in der Kontrollgruppe 500ml , dies ist ein signifikanter Unterschied ($p=0.001$). Nach diesem Zeitpunkt pendelt sich die infundierte Menge pro Patient beider Gruppen um 500ml ein.

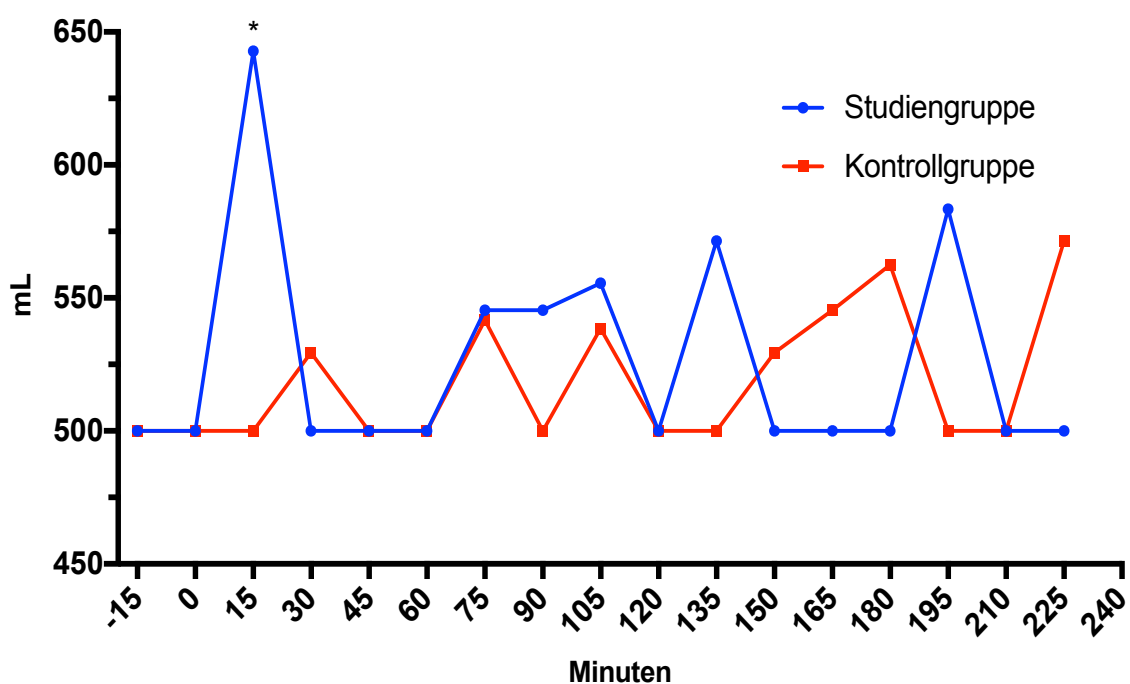


Abb. 7.: Durchschnittliche Menge von kristalloider Flüssigkeit pro Patient für einen bestimmten Zeitpunkt X;
 *= $p<0.05$ signifikant

3.2.3 Intraoperative Katecholamingabe im Gruppenvergleich

Die Verabreichung von Noradrenalin, Akrinor und Dobutamin erfolgte nach Studienprotokoll. Die Gabe einer Bolusinjektion und oder der Anschluss an ein Perfussorsystem wurde dokumentiert und die Gesamtmenge aufgezeichnet. Im Studienprotokoll war für die SG eine Gabe von Dobutamin bei Nicht-Erreichen bestimmter Zielparameter obligat vorgesehen. In der KG war die Gabe fakultativ. In der SG erhielten insgesamt 23 Patienten und in der KG kein Patient Dobutamin. Die therapierten Patienten der SG erhielten im Schnitt $1252\text{ }\mu\text{g}$ Dobutamin. Noradrenalin erhielten über den gesamten Zeitraum 15 Patienten der SG und 21 Patienten der

KG. In der KG wurde im Schnitt mit 611µg mehr Noradrenalin als in der SG mit 237µg verabreicht, hier liegt ein signifikanter Unterschied zwischen KG und SG vor ($p<0.05$).

	Studiengruppe n=39	Kontrollgruppe n=40	p-Wert
Noradrenalin (µg)	1466 ± 1079	2939 ± 3533	p<0.05
Akrinor (ml)	25 ± 0.18	54 ± 0.32	p<0.05
Dobutamin (µg)	1252 (n=23)	0 (n=0)	p<0.05

Tab. 5.: Intraoperativer Vergleich der Katecholamingabe im Gruppenvergleich durch Student's t-Test und Fischer Test; Mittelwert ± Standardabweichung.

3.3 Intraoperatives hämodynamisches Monitoring: Zielgrößen & untergeordnete Parameter

Die Parameter, die durch das hämodynamische Monitoring ermittelt, alle 15 Minuten dokumentiert und später statistisch genauer analysiert wurden, sind der Herzindex, PPV, MAD und ZVD. Zusätzlich wurde mittels Blutgasanalyse die gemischt zentralvenöse Sauerstoffsättigung, als Surrogatparameter für die Gewebsoxygenierung, stündlich erfasst und ein Gruppenvergleich durchgeführt.

	Studiengruppe n=39	Kontrollgruppe n=40	p-Wert
NIBP SD (mmHg)	135 (27)	138 (23)	p=0.58
NIBP DD (mmHg)	72 (12)	75 (9)	p=0.17
NIBP MAD (mmHg)	95 (17)	98 (13)	p=0.40
HI (L/min/m ²)	2.8 (0.7)	2.9 (0.9)	p=0.65
HF (min ⁻¹)	71 (11)	72 (13)	p=0.56
SV (mL)	79 (23)	79 (21)	p=0.95
O ₂ Sät (%)	95 (2)	96 (5)	p=0.52
PPV (%)	10 (6)	11 (6)	p=0.43
SVV (%)	8 (5)	9 (5)	p=0.66

Tab. 6.: Intraoperative hämodynamische Daten; Datenanalyse mittels student t-Test, Mann-Whitney-Test; Werte als Mittelwerte (±SD) angegeben, NIBP: Blutdruck (nicht-invasiv bestimmt), SD: Systolischer Druck, DD: Diastolischer Druck, MAD: Mittlere Arterieller Druck, HI: Herz Index, HF: Herzfrequenz, SV: Schlagvolumen, O₂ Sät: O₂-Sättigung, PPV: Pulsdruckvariation, SVV: Schlagvolumenvariation

3.3.1 Intraoperativer Herzindex

Der Zielwert für den HI lag im Rahmen der Studie bei $2,5 \text{ l/min/m}^2$. Die HI-Werte, der KG und der SG, zeigen bis zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Operationsbeginn einen annähernd ähnlichen Kurvenverlauf mit einem Abfall nach Einleitung und einem erneuten Anstieg. Darauf steigt die Kurve der SG deutlich schneller und steiler an. Das erste Mal unterscheiden sich beide Gruppen zum Zeitpunkt nach 90 Minuten signifikant ($p=0.03$). Die SG erreicht zu diesem Zeitpunkt im Mittel ein HI von $2,78 \text{ l/min/m}^2$, die Kontrollgruppe $2,46 \text{ l/min/m}^2$. Bei der nachfolgenden Messung zur 105. Minute unterscheiden sich beide Gruppen nicht signifikant ($p=0.07$), jedoch bei jeder nachfolgenden Messung nach diesem Zeitpunkt bis zum Ende der Operation wieder ($p=0.002-0.04$).

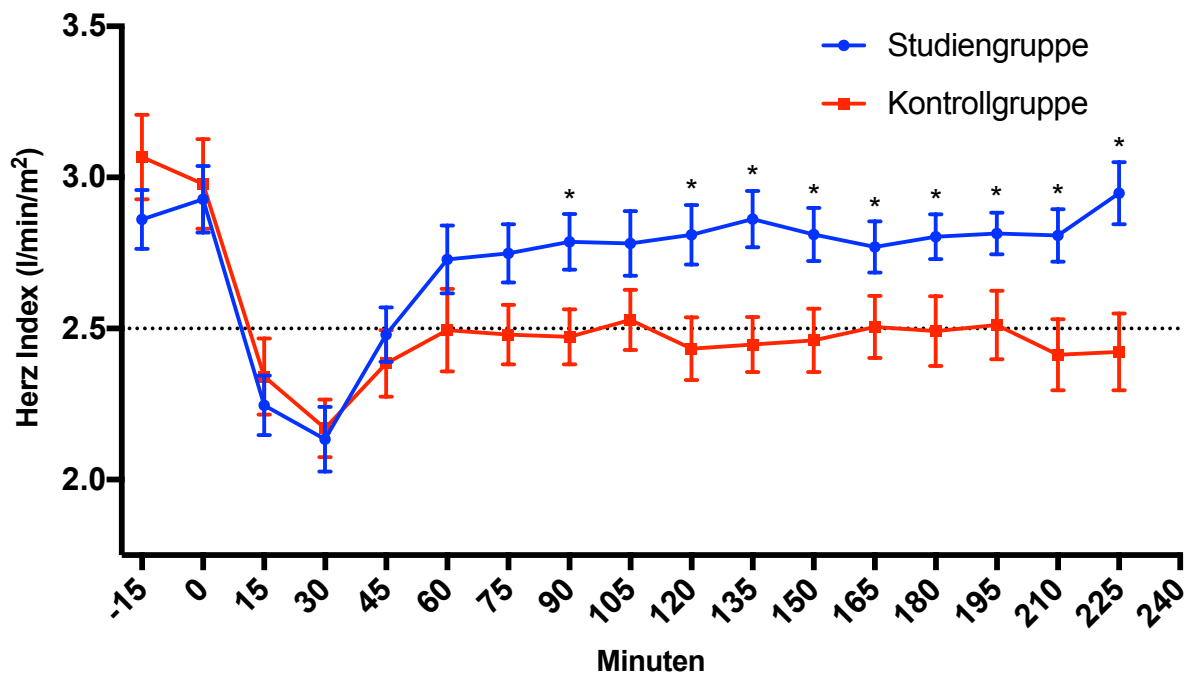


Abb. 8.: Herzindex intraoperativ, * $p < 0.05$ (SG gegen KG)

3.3.2 Intraoperative Pulsdruckvariation (PPV)

Zielwert war eine PPV von kleiner als 10%. Beide Gruppen starten ungefähr mit dem gleichen PPV Mittelwert in die Operation. Danach unterscheiden sich beide Gruppe häufig mit großer Signifikanz voneinander ($p=0.001-0.04$). Die KG liegt häufig mit Werten zwischen 10,5% und 14,7% über diesem. Nach 30 Minuten und zu jedem weiteren Messzeitpunkt liegen die Mittelwerte der SG unter oder um 10%.

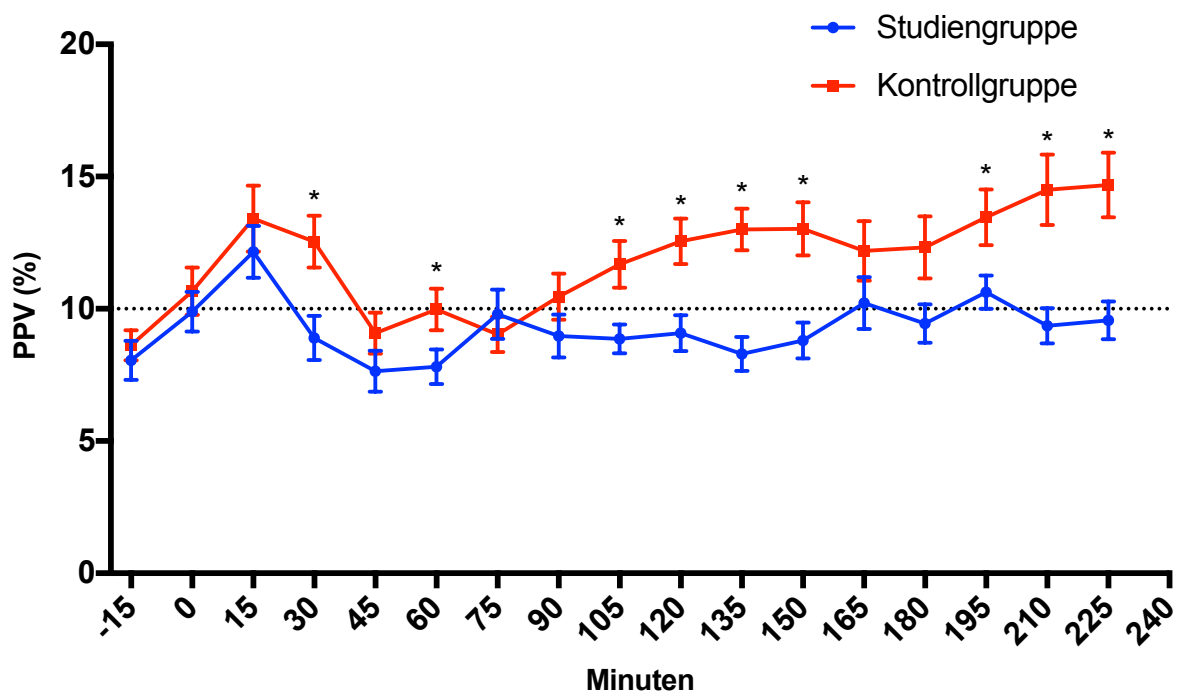


Abb. 9.: PPV intraoperativ, * $p < 0.05$ (SG gegen KG)

3.3.3 Intraoperativer mittlerer arterieller Druck im Gruppenvergleich

Der MAD wurde errechnet durch die systolischen und diastolischen Drücke, welche durch den invasiven Radialiskatheter bestimmt worden sind. Beide Gruppen liegen zu jedem Zeitpunkt mit dem MAD über dem vorgegebenen Zielwert von 65mmHg. In beiden Gruppen war ein Blutdruckabfall nach Einleitung und Operationsbeginn zu verzeichnen. Dieser Abfall wird abgefangen und der mittlere arterielle Druck pendelt sich ab der 45. Minute auf Mittelwerte um die 80 mmHg ein. Nur zu einem einzigen Zeitpunkt unterscheiden sich beide Gruppen signifikant: um die 15. Minute ist der mittlere arterielle Druck in der Studiengruppe mit 71,2mmHg signifikant geringer als in der KG mit 77,8mmHg ($p=0.04$). Ansonsten liegen die Mittelwerte der SG häufig leicht über denen der KG.

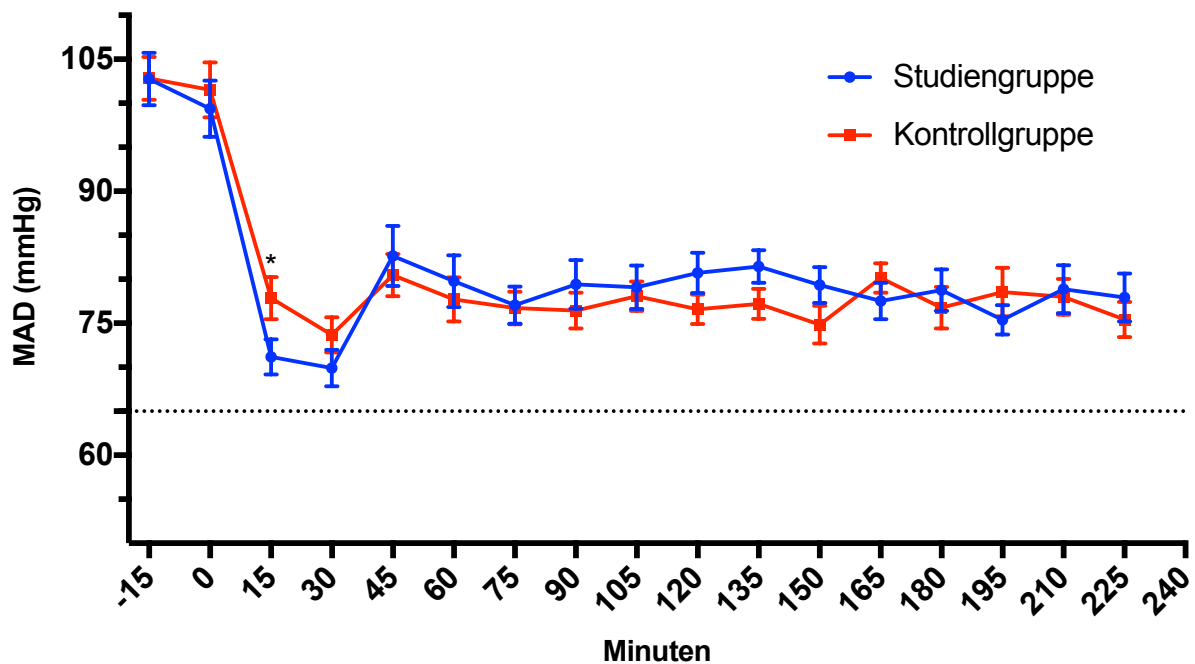


Abb. 10.: MAD im Gruppenvergleich

3.3.4 Intraoperativer zentral venöser Druck

In der durchgeführten Studie wurde der ZVD in der SG nur als Kontrollparameter verwendet. In der KG, in der ohne festen Therapiealgorithmus behandelt wurde, diente der ZVD dem behandelnden Anästhesisten als möglicher Parameter zur Abschätzung des Volumenstatus. Da die Etablierung des Druckkatheters im Vorhof und der Anschluss an den Monitor im Operationssaal zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte und zeitweise technische Messungenauigkeiten des ZVD auftraten, konnte der erste KG-Mittelwert erst zum Zeitpunkt nach der 15. Minute bestimmt werden. Zu diesem Zeitpunkt sind erst 13 Werte in der SG und neun Werte in der

KG ermittelt worden, dennoch liegt hier ein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p=0.05$). Zum Zeitpunkt nach 30 Minuten ($n=30/33$) und nach 45 Minuten ($n=36/36$) ist der ZVD bei fast allen Patienten bestimmbar. Zu diesen beiden Zeitpunkten unterscheidet sich der ZVD in beiden Gruppen ebenfalls signifikant ($p=0.002-0.005$). Die Differenzen der Mittelwerte zwischen beiden Gruppen lagen zwischen 0,17 und 5,2; wobei die Kurve der Studiengruppe stets über der Kurve der KG lag. Außerdem lässt sich sagen, dass die Kurve der SG größeren ZVD Schwankungen unterliegt als die der KG. Zur Darstellung des Sachverhaltes dient die Abbildung 11.

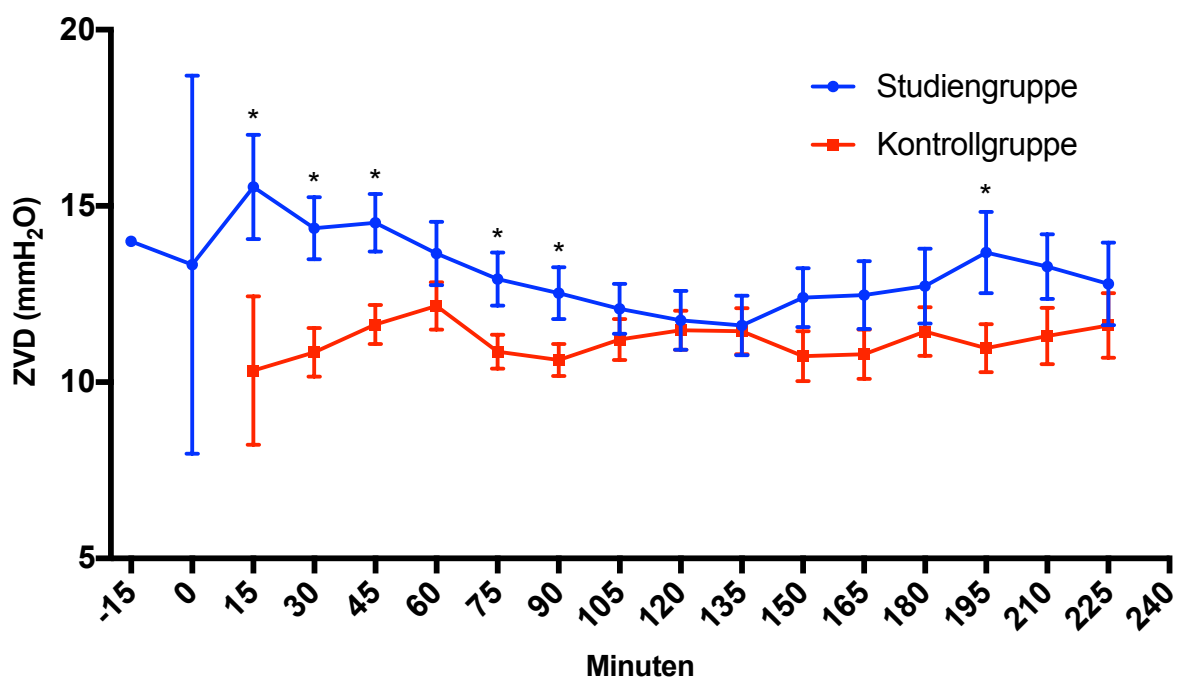


Abb. 11.: ZVD im Gruppenvergleich

3.3.5 Surrogatparameter für die Gewebeoxygenierung: ScvO₂

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂), bestimmt aus der zentralvenösen Blutgasanalyse mittels POCT, ermöglicht es abschätzend Auskunft über die Güte der Gewebeoxygenierung zu erhalten. Die Normwerte liegen zwischen 70-80%. Sie wurde im Rahmen der stündlichen Blutgasanalyse bestimmt und dokumentiert. Die gemessenen Werte liegen alle um die 80%, die Werte der SG leicht über den der KG, jedoch besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0.07-0.87$). Graphisch dargestellt ist dieser Zusammenhang in einem Box-Whiskers-Plot in Abbildung 12.

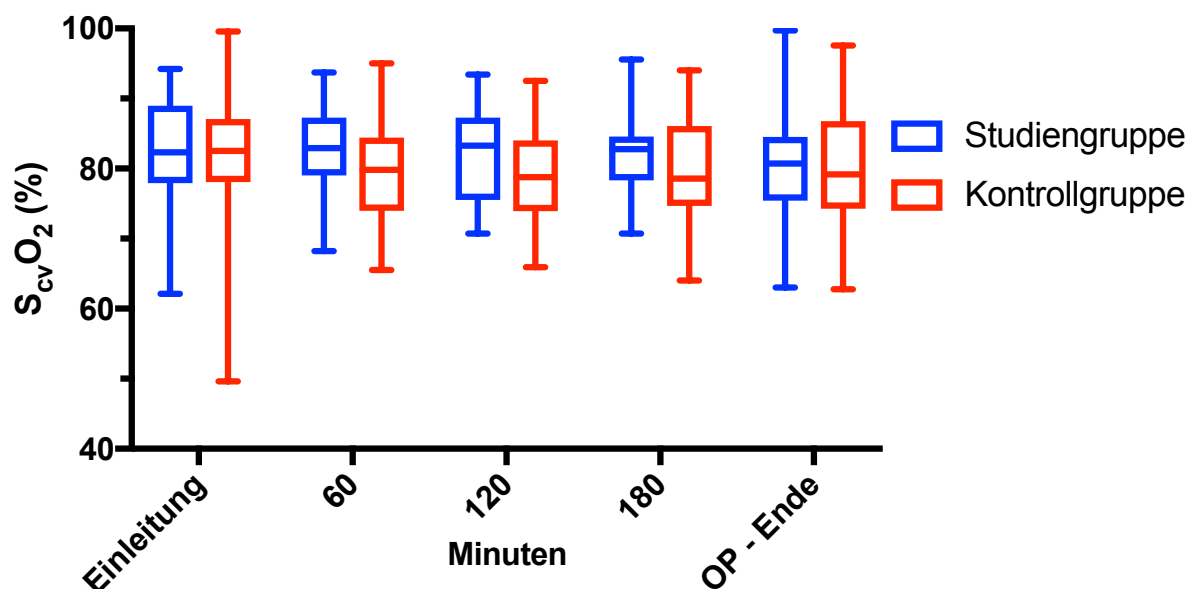


Abb. 12.: Darstellung ScvO₂ in einem Box-Whiskers-Plot

3.4 Einfluss von Volumen und Inotropika auf die hämodynamischen Zielgrößen

3.4.1 Herzindex und PPV- zwei Zielgrößen im internen Gruppenvergleich

HI und PPV, die zwei Zielgrößen, nach denen in der SG therapiert wurde, werden hier graphisch im internen Gruppenvergleich gegenübergestellt. Diese Gegenüberstellung ermöglicht es, die Zusammenhänge besser zu erkennen. Während die Kurven des Herzindex sich vom Verlauf nur geringfügig unterscheiden, mit der Anmerkung, dass die KG mit seinen Werten meist unterhalb des Zielwertes verläuft, unterscheiden sich der Verlauf von den beiden PPV-Kurven stark.

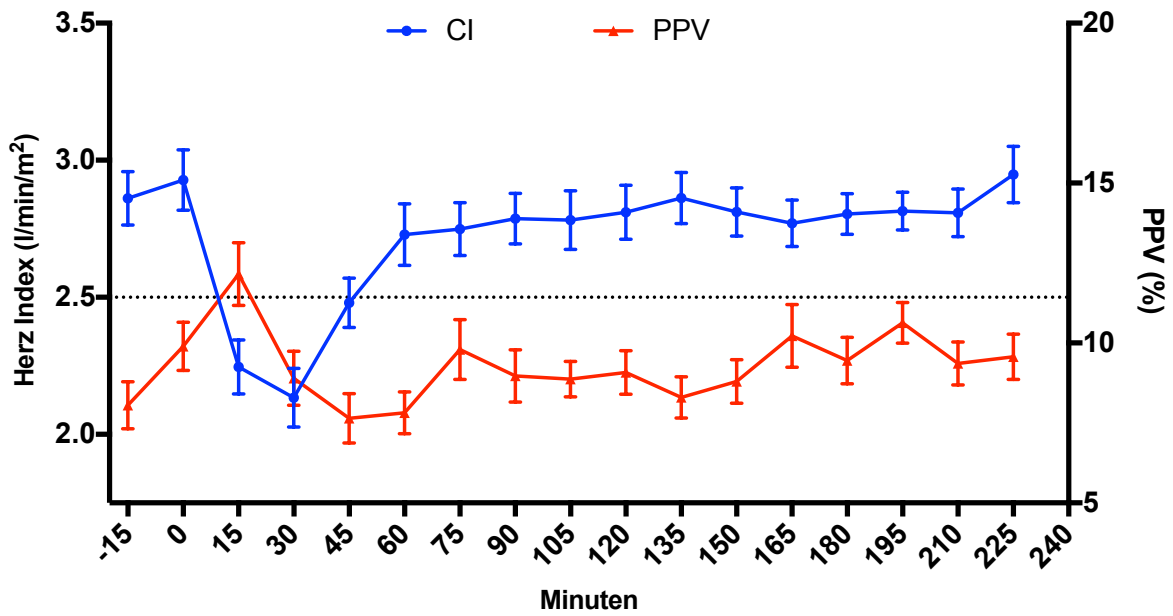


Abb. 13: Herzindex und PPV Daten der Studiengruppe

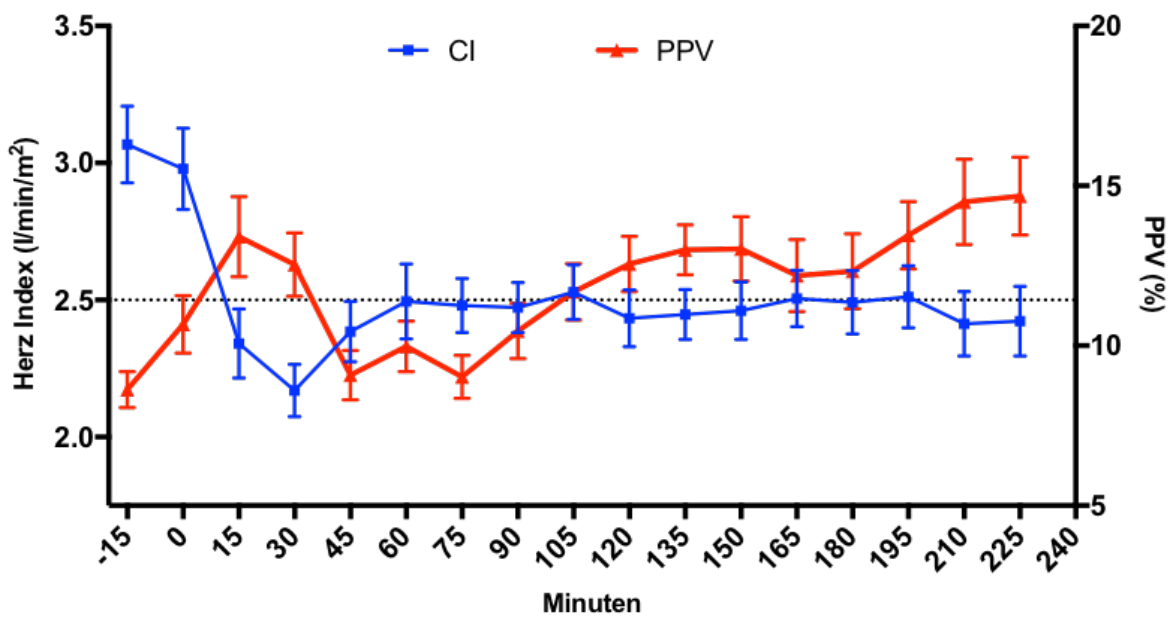


Abb. 14.: Herzindex und PPV Daten der Kontrollgruppe

3.4.2 Herzindex und mittlerer arterieller Druck

Der MAD war ebenso eine Zielgröße. In der Studiengruppe wurde der feste Wert von 65mmHg ausgegeben, in der Kontrollgruppe wurde er vom behandelnden Anästhesisten individuell genutzt, um den Volumenstatus des Patienten abzuschätzen. In den beiden nachfolgenden Abbildungen sind die Kurvenverläufe von HI und MAD der Studien- und Kontrollgruppe getrennt voneinander dargestellt.

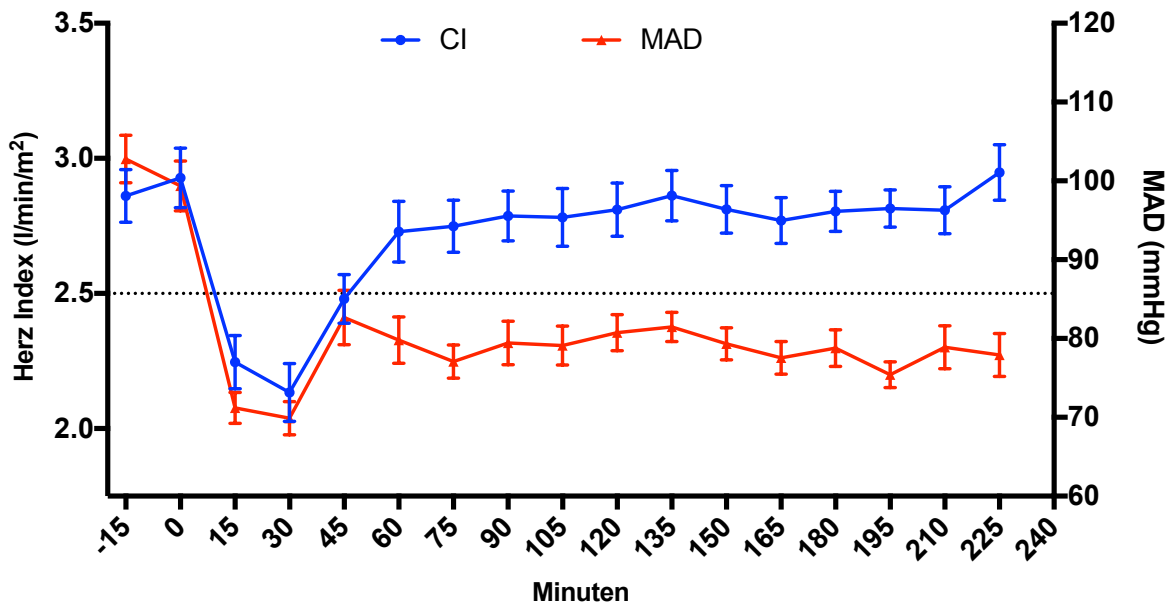


Abb. 15.: Herzindex und MAD im Verhältnis in der Studiengruppe

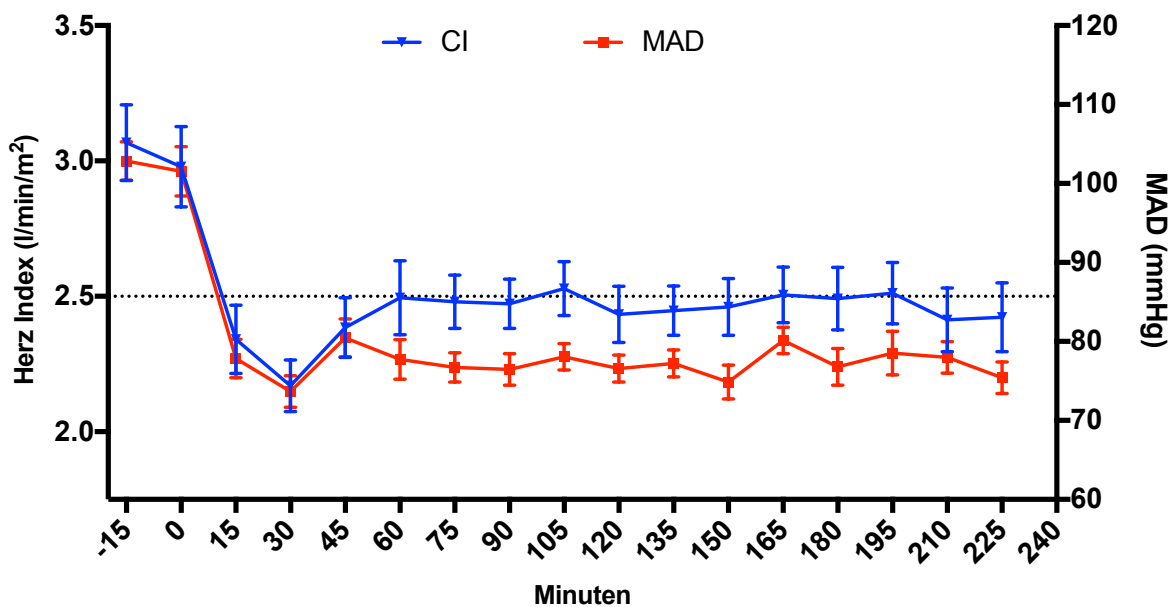


Abb. 16.: Herzindex und MAD im Verhältnis in der Kontrollgruppe

3.4.3 Graphischer Vergleich der klassischen Volumenparameter mit der Pulsdruckvariation

Der MAD und der ZVD sind klassische Parameter zur Abschätzung des Volumenstatus und den kardiozirkulatorischen Status eines Patienten. Sie werden hier im internen Gruppenvergleich graphisch mit der Pulsdruckvariation verglichen. In beiden Gruppen wird der Zielwert von 65mmHg für den MAD dauerhaft erreicht. Graphisch fällt auf, dass die PPV größeren Schwankungen unterliegt, als der MAD und der ZVD.

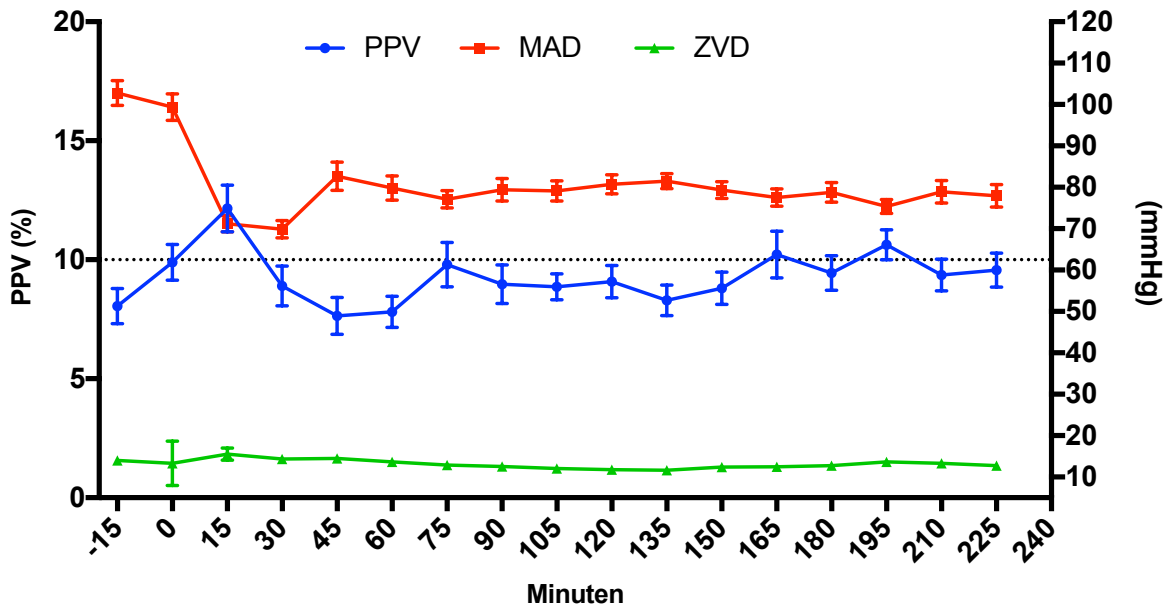


Abb. 17.: PPV, MAD & ZVD Studiengruppe.

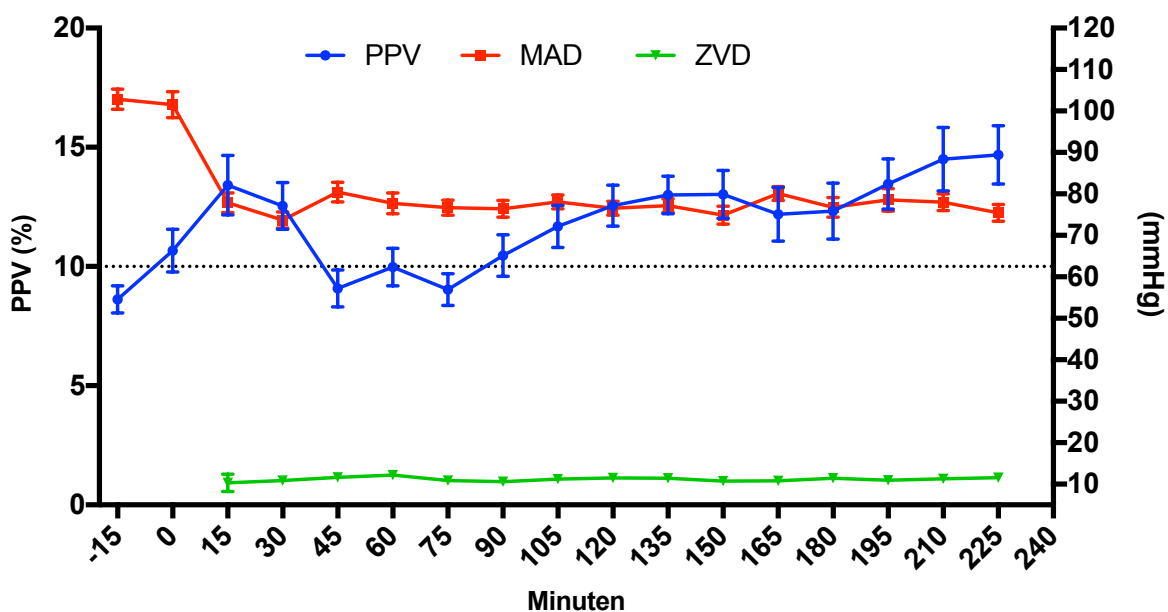


Abb. 18.: PPV, MAD & ZVD Kontrollgruppe.

3.4.4 Herzindex und die Gabe von Dobutamin in der Studiengruppe

In der SG war es das Ziel, dass der HI größer gleich 2,5l/min/m² ist. Neben Volumengabe bestand die Möglichkeit Dobutamin nach Algorithmus zu verabreichen. Im nachfolgenden Graphen wird der Zusammenhang der beiden gezeigt. Der HI fällt im Rahmen der Einleitung, daraufhin wird in einigen Fällen mit dem Anschluss eines Perfusorssystems mit Dobutamin reagiert. Die mittlere Infusionsgeschwindigkeit ist an der rechten Y-Achse dargestellt.

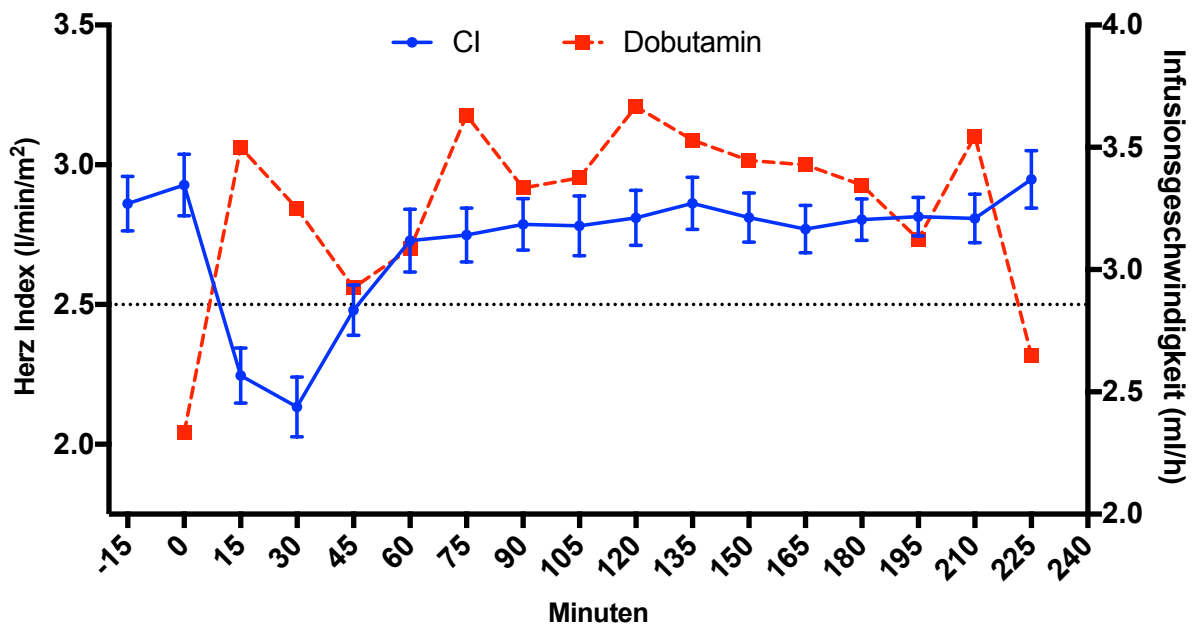


Abb. 19.: Dobutamin Infusionsgeschwindigkeit und Herzindex Veränderung.

3.5 Postoperative Komplikationen und Krankenhausverweildauer

Sowohl die Krankenhausverweildauer, als auch alle aufgetretenen Komplikationen während dieser Zeit, wurden sorgfältig dokumentiert. Sekundäres Ziel, neben dem primären Ziel der intraoperativen hämodynamischen Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes, war es, die Krankenhausverweildauer und die Komplikationen zu reduzieren. Die Krankenhausverweildauer aller Patienten unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0.82$). Im Durchschnitt dauerte ein Krankenhausaufenthalt neun Tage. Betrachtet man nicht nur die Gruppenzugehörigkeit der Patienten, sondern auch den physiologischen Status, eingeteilt nach der American Society of Anesthesiologists, ist ein Unterschied in Studien- und Kontrollgruppe zwischen den einzelnen ASA-Klassifikationen zu erkennen. Während die Liegezeit zwischen ASA II und III ohne Komplikationen annähernd gleich lang sind, nimmt die Verweildauer bei ASA III mit einer oder mehr Komplikationen deutlich zu. Zusätzlich ist ein Trend beschreibbar, denn in der Kontrollgruppe treten mehr Komplikationen als in der SG auf, dennoch ist dieser Unterschied nicht signifikant

($p=0.22$). Ebenfalls ist auf die erhöhte pro Kopf Komplikationsrate bei ASA III Patienten in der KG im Vergleich zur Studiengruppe aufmerksam zu machen, denn trotz nicht vorhandenem signifikanten Unterschied ist ein Trend zu erkennen ($p=0.17$).

Krankenhausverweildauer	Studiengruppe n=39	Kontrollgruppe n=40	p-Wert
Gesamt (Tage)	9 (7-15)	9 (7-15.25)	$p=0.82$
ASA II Patienten (Tage)	8 (7-12.5) (n=28)	8 (7-11.75) (n=28)	$p=0.71$
ASA II Patienten ohne Komplikation (Tage)	7 (6-9.59) (n=6)	7 (6-8) (n=4)	$p=0.50$
ASA II Patienten ≥1 Komplikation (Tage)	9 (7-21) (n=22)	10 (8-13) (n=24)	$p=0.65$
ASA III Patienten (Tage)	13 (7-18) (n=11)	14.5 (7.5-33.5) (n=12)	$p=0.64$
ASA III Patienten ohne Komplikation (Tage)	6.5 (3.75-8.5) (n=4)	6.5 (6-7) (n=2)	$p=0.81$
ASA III Patienten ≥1 Komplikation (Tage)	16 (13-46) (n=7)	17.5 (9.75-39.75) (n=10)	$p=0.92$
Komplikationen	94	132	$p=0.22$
ASA II (Komplikationen pro Patient)	61 (2.1/Patient)	71 (2.5/Patient)	$p=0.43$
ASA III (Komplikationen pro Patient)	33 (3/Patient)	61 (5.1/Patient)	$p=0.17$

Tab. 7.: Postoperative Komplikationen und Krankenhausverweildauer, Mann-Whitney-U Test und Chi-Quadrat-Test, Werte als Median (Interquartilsabstand).

4. Diskussion

Die hier durchgeführte Studie prüfte die Durchführbarkeit einer frühen, zielgerichteten Therapie unter Zuhilfenahme des Nexfin HD Monitors und die Unterschiede der Kontroll- und Studiengruppe in Hinsicht auf postoperative Komplikationen und Krankenhausverweildauer.

Die Studie konnte zeigen, dass eine solche EGDT bei großen, abdominalen, offen-operativen Eingriffen konzeptionell durchführbar ist, ohne signifikanten Einfluss auf den standardisierten perioperativen Ablauf zu nehmen.

Darüberhinausgehend konnte demonstriert werden, dass eine zielgerichtete Therapie nach Studienprotokoll eine Reduktion der Komplikationen in der Studiengruppe zur Folge hatte, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Eine statistisch signifikante kürzere Krankenhausverweildauer konnte durch die geringe Komplikationsrate in der Studiengruppe nicht erzielt werden.

Wie bereits in anderen Studien beschrieben, profitierten vor allem Patienten mit einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten, also solche, die nach der Einteilung der American Society of Anesthesiologists, als ASA III Patienten eingeteilt werden. In der Studiengruppe dieser Studie zeigten sich insgesamt weniger Komplikationen und mehr Patienten ohne eine einzige perioperative Komplikation als in der Kontrollgruppe. Eine statistische Signifikanz konnte nicht erreicht werden. Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass nur circa 30% der Patienten der Studien- und Kontrollgruppe der ASA III- Gruppe zugehörig waren. Wird die Subgruppe der ASA III Patienten gesondert betrachtet, stellt sich in der Studiengruppe eine deutliche Reduktion der Komplikationen dar. Aufgrund der kleinen Gruppengröße besteht keine Signifikanz, jedoch ist eine positive Entwicklung durch die EGDT in der Studiengruppe erkennbar.

Bei der Analyse der Krankenhausverweildauer ist auffällig, dass vor allem die Subgruppe der ASA III Patienten von einer Reduktion der perioperativen Komplikationen profitierte. Während das Auftreten einer oder mehr Komplikation in der ASA II Gruppe die Krankenhausverweildauer im Schnitt nur um zwei bzw. drei Tage verlängerte, führte eine oder mehr Komplikationen in der ASA III Gruppe fast zu einer Verdreifachung der Krankenhausverweildauer.

Die Studie bietet eine gute Vergleichbarkeit der Kontroll- und Studiengruppe bei annähernd gleicher Verteilung. Die geforderte Gruppengröße von 35 Patienten pro Gruppe, wird trotz der sieben, aus verschiedensten Gründen ausgeschlossenen Patienten der Kontrollgruppe und der Studiengruppe erreicht und ermöglicht eine statistisch genaue Auswertung. Bei Betrachtung der demographischen Daten, wie mittleres Alter, Größe und Gewicht der 39 Patienten der Studiengruppe und der 40 Patienten der Kontrollgruppe, unterscheiden sich diese nur gering voneinander. Die beiden präoperativ erhobenen Scores, ASA-Klassifikation und dem

POSSUM-Score, ermöglichen eine Risikoevaluation für intra- und postoperative Komplikationen und eine Abschätzung des Mortalitätsrisikos (Howes et al. 2015; Prytherch et al. 1998; Wolters et al. 1996). ASA- und POSSUM-Score wurden mindestens 24 Stunden präoperativ durch einen aufklärenden Anästhesisten erhoben und im Studienprotokoll dokumentiert. Während die ASA-Klassifikation eine eher subjektive Einteilung ist, ermöglichen die festen Parameter zur Bestimmung des Possum-Scores auch bei älteren Patienten und Risikoeingriffen eine objektive Evaluation des Risikos (Sharrock et al. 2017). Die Verteilung der ASA II Patienten entspricht 28 Patienten pro Gruppen und 12 ASA III Patienten in der Kontrollgruppe, in der Studiengruppe elf Patienten, aufgrund des nachträglichen Ausschlusses aus der Studie. Alle Operationen der Studie wurden elektiv durchgeführt und die Verteilung von Darm und Nicht-Darm Eingriffen ist annähernd gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt, sodass bezüglich des Risikoprofils ein guter Vergleich möglich war. Da vorausgegangene Studien eine Erhöhung der Komplikationsrate und der Morbidität durch längere Operations- und Narkosezeiten zeigen konnten, wurden diese beiden Zeiten ebenfalls dokumentiert und hinsichtlich der Differenzen ausgewertet (Procter et al. 2010; Campbell et al. 2008; Kessler et al. 2003). Hierbei konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Neben dem Faktor Dauer einer Operation beziehungsweise Dauer der Narkose, haben die technischen und praktischen Fähigkeiten der Chirurgen und der behandelnden Anästhesisten Einfluss auf das Outcome eines Patienten (Birkmeyer et al. 2013). Zwar wurden die Anästhesisten und Chirurgen erfasst, jedoch kam es intraoperativ teilweise zur Ablösung dieser und ein direkter Vergleich, ob Patienten von mehr erfahrenen Ärzten profitieren, lässt sich für unser Patientenkollektiv nicht abschließend klären.

Eine Vielzahl von vorausgegangenen Studien zeigten, wie außerordentlich wichtig eine optimale Volumentherapie für Patienten ist. Die einen postulieren eine restriktive Volumengabe, um den Patienten keinesfalls mit Flüssigkeit zu überladen (Brandstrup et al. 2012; Lobo et al. 2006; Nisanevich et al. 2005); die anderen befürworten eine zielgerichtete Therapie um einen optimalen Volumenstatus herzustellen (Noble et al. 2006; Wakeling et al. 2005). In einem sind sich jedoch alle einig: eine Hypervolämie und Hypovolämie und die damit verbundenen intra- und postoperativen Risiken müssen vermieden werden (Boyd et al. 2011; Shoemaker et al. 1992).

In der Studie wurden zwei verschiedene Substitutionsregime gegenübergestellt, auf der einen Seite, die in der Studiengruppe angewendete zielgerichtete, nach PPV und HI ausgerichtete, Therapie, auf der anderen eine liberale, dem führenden Anästhesisten unterliegende Volumentherapie. Die Flüssigkeitsbilanzen, welche sich durch Addition und Subtraktion der einzelnen Faktoren ergeben, unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Betrachtet man die einzelnen Faktoren gesondert, bestehen weder bei der zuführenden noch bei der abführenden

Seite, eine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen. Hinsichtlich der substituierten Menge an kristalloider Flüssigkeit besteht kein erkennbarer Unterschied zwischen den Gruppen, jedoch ist ein Trend bei der Therapie mit Kolloiden zu erkennen. Die vermehrte Infusion in der Studiengruppe ist aber nicht signifikant. Da eine Studie von Grocott und Kollegen zeigen konnte, dass keine Unterschiede bezüglich des Patientenoutcomes, bei Nieren gesunden Patienten und der Art der applizierten Flüssigkeiten bestehen, hat die mehrverabreichte Menge an Kolloiden bei ähnlicher Flüssigkeitsbilanz keine tragende Bedeutung (Grocott et al. 2005). Das Bevorzugen von Kolloiden hat zwar keinen Vorteil auf das Outcome der Patienten, kann aber einen Einfluss auf die 24 Stunden Flüssigkeitsbilanz, aufgrund der längeren intravasalen Verweildauer, besitzen (Yates et al. 2014). Hier wurden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen im postoperativen Verlauf festgehalten.

Unterschiede bestehen vor allem im Zeitpunkt der Substitution und der Mengen zum jeweiligen Zeitpunkt. In der Studiengruppe wurde zu einem früheren Zeitpunkt mehr Volumen nach Operationsbeginn substituiert. Dies könnte entweder bedeuten, dass die Patienten der Studiengruppe, durch die zielgerichtete Therapie, zu diesem Zeitpunkt besser versorgt worden sind, oder die Studiengruppe mit einem größeren Flüssigkeitsdefizit als die Kontrollgruppe in die Operation hineingegangen ist. Dies lässt sich jedoch durch die annähernd ähnlichen PPV und HI Daten zu Beginn der Einleitung fast ausschließen. Dennoch spielt nicht nur die intra- und postoperative Flüssigkeitsbilanz eine Rolle, sondern auch die präoperative, mit der die Patienten in die Einleitung kommen, damit ein Volumenmangel nicht erst in der Einleitung oder sogar erst während der Operation ausgeglichen werden muss (Lobo et al. 2006).

Neben einer optimierten perioperativen Volumentherapie hat auch die Gabe von Vasopressoren und oder Inotropika einen positiven Einfluss auf die perioperativen Risiken und kann zu einem Rückgang der Komplikationen bei elektiven, chirurgischen Eingriffen führen (Wilson et al. 1999). Ursächlich hierfür ist der verbesserte periphere Sauerstofftransport und die damit verbundene Oxygenierung des Gewebes (Pölönen et al. 2000; Kern & Shoemaker 2002). Ob Vasopressoren, wie Noradrenalin, oder Inotropika, wie Dobutamin, die bessere Therapie darstellen, ist situationsbedingt und bedarf genauer Analyse des jeweiligen Patientenzustands. Dabei empfiehlt sich Dobutamin als Medikament der Wahl, um den HI zu steigern, sollte jedoch nicht verwendet werden, um supranormale Werte zu erreichen (Beale et al. 2004).

Die beiden Gruppen der Studie unterscheiden sich hinsichtlich der Menge an verabreichten Inotropika und Vasopressoren voneinander. Jedoch ist dies durch die verschiedenen Algorithmen des Studienprotokolls bedingt erklärbar. Während in der Studiengruppe der HI bestimmt und danach zielgerichtet mit Dobutamin, dem Mittel der ersten Wahl zu Erhöhung des Herzindexes, therapiert wurde, erfolgte in der Kontrollgruppe zwar die Bestimmung des Herzindexes, dennoch wurde nach den herkömmlichen hämodynamischen Parametern, wie MAD, ZVD und

Pulsfrequenz, therapiert. Das Endergebnis ist, dass in der Kontrollgruppe kein Patient Dobutamin erhielt, da die intraoperative Gabe von Inotropika meistens ein erweitertes Monitoring voraussetzt um den HI abschätzen zu können. Dafür erhielten die Patienten aufgrund der analysierten Basisparameter mehr Noradrenalin zur Aufrechterhaltung der Perfusion und des Blutdruckes als die Patienten der Studiengruppe, welche meist eine Kombination aus Noradrenalin oder Dobutamin oder nur eins der beiden Medikamente erhielten.

Betrachtet man die verabreichte Gesamtmenge an Vasopressoren erhält die Kontrollgruppe mehr von diesen. Zum Zeitpunkt der Einleitung wurde in beiden Gruppen jedoch annähernd die gleiche Menge an Akrinor, als schnell wirkendes Medikament, verabreicht und zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Blutdruckanstieges oder der Nebenwirkungen. In einer Studie von Goepfert und Kollegen konnte ebenfalls, wie in der hier durchgeführten Studie, eine Reduktion der Katecholamin und Vasopressoren Applikation in der Studiengruppe durch eine frühe, zielgerichtete Therapie gezeigt werden (Goepfert et al. 2007).

Vergleicht man die bekannten Nebenwirkungen der applizierten Medikamente mit denen im Rahmen der Studie aufgetretenen intra- und postoperativen Komplikationen lassen sich weder Differenzen zwischen den Gruppen, noch eine erhöhte Gesamtkomplikationsrate feststellen. Dobutamin, nur verabreicht in der Studiengruppe, hat ein Nebenwirkungsprofil, welches vor allem das kardiovaskuläre System betrifft (Varga et al. 2006). Keine dieser Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Myokardinfarkt, ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern, sind in der Studiengruppe vermehrt aufgetreten. Auch in der Kontrollgruppe sind keine Nebenwirkungen assoziiert mit der vermehrten Gabe von Noradrenalin zu finden.

Aufgrund der kleinen Gruppengröße der Studie und den ausgeschlossenen Hoch-Risikopatienten mit schweren kardiovaskulären Vorerkrankungen dürfen diese Ergebnisse nicht pauschal auf alle Patientenkollektive übertragen werden. Dennoch fügen sich die hier gewonnenen Ergebnisse gut in vorangegangene Metaanalysen und Studien zu diesem Thema ein. Arulkumaran und Kollegen haben in einer Metaanalyse zu diesem Thema verschiedene Studien untersucht, ob kardiovaskuläre Ereignisse vermehrt oder vermindert bei Patienten, welche eine frühe, zielgerichtete Therapie erhalten haben, auftreten (Arulkumaran et al. 2014). Sie sind zu dem Schluss gekommen, dass Risiken, wie Lungenödem oder myokardiale Ischämien, nicht vermehrt, sondern im Gegenteil durch eine frühe, zielgerichtete Therapie, gesteuert durch minimalinvasive Herzindex Trend Messung, auch bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten, vermindert auftreten. Auch wird im Rahmen dieser Metaanalyse gezeigt, dass eine Kombination aus Volumen und Inotropika die besseren Ergebnisse, hinsichtlich kardialer Risikoreduzierung zeigt, als nur Volumen allein (Arulkumaran et al. 2014). Zusätzlich ist durch die verbesserte periphere Perfusion durch Inotropika eine verbesserte Wundheilung im Bereich

des Operationsgebiet beschrieben, jedoch ist dieses Ergebnis im Rahmen dieser Studie nicht reproduzierbar (Pearse et al. 2005).

Abschließend lässt sich zwar zeigen, dass keine signifikanten Unterschiede bezüglich der intraoperativen Volumen- und Medikamentengabe, mit der einzigen Ausnahme der Dobutamin Applikation bestehen, dennoch unterscheiden sich die gemessenen hämodynamischen Parameter der Volumenreagibilität teilweise stark voneinander, sodass hier im nachfolgenden genauer darauf eingegangen werden soll.

4.1 Intraoperatives hämodynamisches Monitoring und frühe, zielgerichtete Therapie

Das hämodynamische Basismonitoring und das funktionell erweiterte Monitoring erfolgte teils invasiv durch einen Radialis- und zentralen Venenkatheter zur invasiven Druckmessung und teils nicht-invasiv durch den Nexfin Monitor. Beide Systeme, ihre Messtechniken und Algorithmen unterliegen verschiedenen Fehlerquellen, welche bei der Auswertung und der Diskussion über die gewonnenen Daten beachtet werden müssen. Durch sorgfältiges, gewissenhaftes und Leitlinien gerechtes Arbeiten wurde angestrebt eine Reduktion von Messfehlern und den externen Einfluss zu erreichen. Fehlerquellen, welche im Rahmen der invasiven Messung des Blutdrucks oder des ZVD auftreten, sind die nicht korrekte Lage der Messkatheter, Gefäßwandveränderungen oder Spasmen des Gefäßes aufgrund von vasoaktiven Medikamenten oder des einliegenden Fremdmaterials. Auch die falsche Höhe des angebrachten Messdoms führt zu falschen Werten, erschwert die spätere Analyse und wurde versucht durch regelmäßige Kontrollen vor allem nach Lagewechsel zu korrigieren.

Die Elemente, welche das Monitoring mittels Nexfin Monitor beeinflussen, sind von äußerer und innerer Natur. Bei der Messung muss eine optimale Positionierung der Fingerblutdruckmanschette gewährleistet sein, um die Photoelemente der Fingerplethysmographie gut aufeinander auszurichten. Gefäßspasmen der kleinen Fingerarterien beeinflussen dieses System zusätzlich, aus diesem Grund wurde während der Operation regelmäßig auf die periphere Durchblutung der Finger geachtet und bei zu schwachen Messsignalen ein Wechsel des Fingers vorgenommen. Zusätzlich wurde auf eine schonende Armlagerung für den Patienten geachtet um keinen äußeren Druck auf die Armarterien auszuüben. Die Faktoren, welche von innen heraus auf die Pulskonturanalyse oder die Bestimmung der dynamischen Parameter einwirken, hängen mit der Art der Messtechnik und dem physiologischen Hintergrund der bestimmten Parameter zusammen. Herzrhythmusstörungen, Atemfrequenz und versuchte spontan Atmung haben ebenfalls Einfluss auf diese Parameter, genauso wie erhöhter intraabdomineller Druck und Rechtsherzbelastung (Heenen et al. 2006; Mahjoub et al. 2009; Renner, Gruenewald, et al. 2009; De Backer et al. 2009). Um den Einfluss dieser Faktoren auf die

gewonnenen Daten möglichst gering zu halten, wurden die Patienten in der durchgeführten Studie kontrolliert, mit einem bestimmten Tidalvolumen invasiv beatmet und Patienten mit bekannten oder neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen nicht in die Analyse mit eingeschlossen.

Werden die Gesamtmittelwerte der intraoperativ gewonnen hämodynamischen Messdaten zwischen Studien- und Kontrollgruppe verglichen, fallen weder bei den klassischen Parametern, wie Blutdruck oder Herzfrequenz, noch bei den dynamischen Parametern große Unterschiede auf. Dieses Ergebnis ist möglicherweise durch die kleine Gruppengröße bedingt und der Tendenz zur Mitte. Bei der Betrachtung der einzelnen Mittelwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten fallen jedoch teils signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen auf, besonders die dynamischen Parameter und die HI Mittelwerte unterscheiden sich.

Der HI, als einer der Zielparameter der Studiengruppe, hat eine entscheidende Bedeutung bei der Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie, aber besonders bei der Steuerung der Applikation von inotropen Medikamenten. Ein Anstieg des HI auf über 10-15%, bei einer Fehlerrate von 5-7% bei Bestimmung des HI, gilt als verlässlicher Wert zur Beschreibung der Volumenreagibilität (E. et al. 2002; Heenen, De Backer & J-L Vincent 2006; Preisman et al. 2005; Marik et al. 2009; Silva et al. 2004). Er dient zugleich in der Kontrollgruppe als Parameter zur Überprüfung der herkömmlichen Therapie, da er als Surrogatparameter der Gewebeer-oxygenierung dient. In beiden Gruppen wurde mit dem nicht-invasiven Nexfin-Monitor der HI-Trend bestimmt, sodass trotz fraglicher Genauigkeit der Daten, ein Gruppenvergleich der Trendanalyse möglich war. In den Algorithmus zur Pulskonturanalyse fließen, neben den berechneten oder bestimmten Parametern wie Compliance, Impedanz oder Widerstand, die morphometrischen Daten der einzelnen Patienten mit ein, um eine möglichst genaue Datenerhebung zu vollziehen (Perel et al. 2011).

In bereits vorangegangenen Studien mit einer invasiven HI-Trendmessung und früher, zielgerichteter Therapie mit einem Zielwert größer als $2,5 \text{ l/min/m}^2$ konnte bereits eine Reduktion der Komplikation gezeigt werden (Mayer et al. 2010; Salzwedel et al. 2013; Goepfert et al. 2007). Aus diesem Grund wurde auch in der hier durchgeführten Studie dieser Zielwert zur Optimierung der Therapie gewählt. Der HI-Trend-Mittelwert der Studiengruppe übersteigt diesen Zielwert, nach Abfall, verursacht durch die Einleitung und den Operationsbeginn, erstmals zwischen der 45. und 60. Minute und pendelt sich dann auf supranormale Werte ein. Die Mittelwerte der Kontrollgruppe erreichen den Zielwertbereich erst deutlich später und liegen im Trend eher unter diesem, sodass ab der 120. Minute ein signifikanter Unterschied zwischen den HI-Trendwerten der Studien- und Kontrollgruppe vorliegt. Hierfür bestehen mehrere Erklärungsansätze. Auf der einen Seite kann dieses Ergebnis möglicherweise zeigen, dass eine zielgerichtete Therapie, gesteuert durch dynamische Parameter, eine schnellere und bessere

intraoperative Optimierung der Volumen- und Katecholamintherapie ermöglicht als die herkömmliche Therapie- mit dem Endergebnis einer intraoperativ verbesserten Versorgung des behandelten Patienten. Andererseits kann der Zielwert von 2,5 l/min/m² zu hoch gewählt sein, denn trotz supranormaler Werte in der Studiengruppe und subnormaler Werte in der Kontrollgruppe, konnte weder bei der applizierten Menge an Volumen noch beim Outcome der Patienten ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Zusammenhängen könnten die supranormalen Werte in der Studiengruppe mit der zusätzlichen Gabe von Dobutamin neben dem verabreichten Volumen. Jedoch zeigten sich die erhöhten HI-Werte dieser Gruppe auch nicht nachteilig für die behandelten Patienten, sodass als weiterer Punkt noch angeführt werden sollte, dass die HI-Trendmessung sich eventuell besser eignet als die herkömmlichen Parameter, um eine zielgerichtete Therapie durchzuführen. Hervorzuheben ist hierbei besonders der deutlich schnellere Einsatz von Vasopressoren, Katecholaminen und Volumen als Reaktion auf den Abfall unter den Zielwertbereich nach Einleitung und Operationsbeginn ohne die Gesamtmenge dieser Substanzen deutlich gegenüber der Kontrollgruppe steigern zu müssen. Die PPV, als Surrogatparameter für die Volumenreagibilität, wurde in der hier durchgeführten Studie ebenfalls als Zielwert verwendet. Der Zielwert lag bei 10% Variation und wurde genutzt, um die Volumentherapie der Patienten in der Studiengruppe gezielt und früh zu steuern. Die PPV wurde gewählt, weil verschiedene Studien zeigen konnten, dass sie eine höhere Signifikanz und prädiktiven Wert bezüglich der Volumenreagibilität besitzt, als beispielsweise die SVV, auch wenn eine neue Studie von Stens und Kollegen den signifikanten Unterschied von PPV und SVV hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft wieder in Frage stellt (Michard et al. 2000; Cannesson, Aboy, et al. 2011; Stens et al. 2016). Möglicherweise sind die Patienten in der Studiengruppe fälschlicherweise zu früh mit Volumen therapiert worden, weil der Zielwert von 10% unter dem aktuell postulierten Wert von 13%, beschrieben von Cannesson und Le Manach, liegt (Cannesson, Le Manach, et al. 2011). Somit haben die behandelnden Anästhesisten schon vor dem Erreichen dieses, möglicherweise besseren, Zielwertes zur Vorhersage der Volumenreagibilität Volumen verabreicht. Jedoch bestand hieraus kein Nachteil für die Patienten der Studiengruppe, welche in diesem Grauzonenbereich lagen. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich vermehrter Komplikationen, wie zum Beispiel Lungenödeme, welche mit Volumenüberladung einhergehen (Bundgaard-Nielsen et al. 2009). Da die dynamischen Parameter von äußeren und inneren Faktoren, wie weiter oben beschrieben, beeinflusst werden, wurde versucht durch das Studiendesign eine vergleichbare Situation für alle Patienten zu schaffen. Dazu gehörte, dass alle Patienten offen chirurgisch operiert und mit einem konstanten Tidalvolumen beatmet wurden, weil sich die PPV Werte und Grenzen durch ein Pneumoperitoneum und durch verschiedene Beatmungsdrücke verschieben können

(De Backer et al. 2005; Charron et al. 2006; Renner, Gruenewald, et al. 2009). Ebenfalls wurden Patienten mit thoraxchirurgischen Eingriffen nicht in die Studie aufgenommen, auf der Grundlage, dass für die Bestimmung der PPV die Integrität des Thorax gewährleistet und beide Lungenflügel belüftet sein müssen (Hatton 2012; Shaw & Raghunathan 2013).

Betrachtet man die hier gewonnenen Ergebnisse der Studie, fallen signifikante Gruppenunterschiede zwischen den PPV-Werten zu den verschiedenen Zeitpunkten auf. Zuerst lässt sich feststellen, dass beide Gruppen präoperativ gut mit Volumen versorgt waren und somit intraoperativ keinem Defizit hinterherlaufen mussten. Es bestehen also gleiche Bedingungen in beiden Gruppen. Nach Einleitung und Operationsbeginn steigt die PPV in beiden Gruppen über den Zielwert und zeigt, dass die Patienten Volumen und eventuell zusätzlich kreislaufstabilisierende Medikamente benötigten. Die Therapie in der Studiengruppe ist erfolgreich und die Patienten erreichen schon nach kürzester Zeit wieder den Zielwertbereich, auch die Kontrollgruppe gibt den Eindruck, vorerst gut therapiert zu sein. Ab dem Zeitpunkt nach 75 Minuten driften die Kurven hingegen auseinander. Die Kontrollgruppe wird deutlich volumenbedürftiger und es müsste gegengesteuert werden, was zum Teil auch durch vermehrte Volumengabe zum Beispiel zur 150. Minute versucht wird, dennoch bleiben die Werte der Kontrollgruppe bis zum Operationsende über dem des Zielwertbereiches. Da in der Studiengruppe streng nach PPV therapiert wurde, bestehen für dieses Ergebnis zwei mögliche Erklärungen: entweder ist PPV tatsächlich besser geeignet um die Volumenreagibilität vorherzusagen und ermöglicht eine frühere Therapie, welche intraoperativ die Volumentherapie verbessert und sekundär darüber hinaus auch noch das Patienten-Outcome oder es wird zwar der geforderte Zielwertbereich erreicht, weil er als streng einzuhalten galt, jedoch sind die Patienten der Kontrollgruppe über die herkömmlichen Parameter genauso gut versorgt.

Die herkömmlichen Parameter, der MAD und der ZVD, geben nur mit einer geringen Korrelation die Reaktion des menschlichen Körpers auf eine vermehrte Volumengabe wieder (Pierrakos et al. 2012; Cecconi et al. 2014). Ursächlich hierfür sind die individuellen physiologischen Reaktionen der Patienten auf die verschiedensten, den Kreislauf betreffenden Ereignisse. Dennoch sind Veränderungen der beiden klassischen Parameter am häufigsten Grund für eine Volumengabe (Boulain et al. 2014). Fast 80% der Patienten einer großangelegten Multicenterstudie von Cecconi und Kollegen erhielten Volumen auf der Basis von simplen klinischen Zeichen, wie Hypotension und Oligurie (Cecconi, Hofer, et al. 2015). Obwohl mehrfach gezeigt werden konnte, dass eine Verbesserung allein des MAD und der Diurese durch Volumengabe keinen positiven Einfluss auf das Patienten-Outcome besitzt (Jansen et al. 2010; Jones et al. 2010; Rivers et al. 2001). Diese Ergebnisse könnten damit zusammenhängen, dass die Gabe von Volumen vor allem zu einer Verbesserung des HI und der peripheren Gewebeoxygenierung führen und nur geringfügig und von verschiedenen Faktoren bedingt

Einfluss auf den MAD hat (Cecconi et al. 2011; Silva et al. 2004; Cecconi et al. 2007; Ospina-Tascon et al. 2010; Pierrakos et al. 2012). Pierrakos und Kollegen haben diese Zusammenhänge und Faktoren bei Patienten mit Sepsis untersucht und sind letztendlich zu dem Schluss gekommen, dass der MAD die Veränderungen des HI nicht widerspiegeln kann (Pierrakos et al. 2012). Auch in der hier durchgeführten Studie zeigt sich dieses Ergebnis. MAD und HI zeigen hier zwar in beiden Gruppen einen annähernd ähnlichen Kurvenverlauf, dennoch wird die Differenz, welche zwischen dem HI der Studien- und Kontrollgruppe besteht, nicht adäquat durch den MAD abgebildet. Der MAD beider Gruppen unterscheidet sich zu keinem Zeitpunkt signifikant und der Zielwertbereich wird von beiden nicht unterschritten. Dies wird besonders zum Zeitpunkt der Einleitung deutlich. Auch der MAD Mittelwert fällt während dieses Zeitraums bei den Patienten beider Gruppen, jedoch werden die Mittelwerte niemals nach Zielwert Definition hypoton und die Patienten nicht volumenbedürftig, wohingegen nach Betrachtung der Mittelwerte der dynamischen Parameter die Patienten Volumen oder vasoaktive Substanzen benötigen. Abhängig ist die Reaktion des MAD auf Volumen von verschiedenen Faktoren. Zu diesen Faktoren gehören unter anderem die Wandspannung und die Elastizität der arteriellen Gefäße sowie der Ausgangswert des MAD und die Gesamtkapazität des Gefäßsystems (Pierrakos et al. 2012; Kelly et al. 1992; Cecconi, Monge García, et al. 2015). Der MAD steigt also nach Volumengabe mit gleichzeitiger Erhöhung des HI nur bei Patienten mit hoher arterieller Elastizität und initial geringeren MAD Ausgangswerten an (Monge Garcia et al. 2011). In einigen Studien konnte eine geringe Korrelationen zwischen PPV, MAD und HI gezeigt werden, dennoch zeigen neuere Studien, dass keine Korrelation zwischen diesen Parametern vorliegt und der MAD aus diesem Grund eher ungeeignet ist, um eine optimale Volumentherapie zu steuern (Monnet et al. 2011; Pierrakos et al. 2012).

Ähnliches gilt für den ZVD, auch wenn dieser häufig zur Steuerung der Volumentherapie zu Rate gezogen wird. Möglicherweise hängt dies mit der einfacheren Etablierung einer ZVD Messung im klinischen Alltag zusammen. Eine Korrelation zwischen Anstieg oder Abfall des ZVD auf die Gabe oder Restriktion von Flüssigkeit ist trotz alledem nur unter speziellen Umständen gegeben, sodass einige Studien dem ZVD als ungeeignete Variable zur Vorhersage der Volumenreagibilität darstellen (Marik et al. 2008; Marik & Cavallazzi 2013; Cecconi & Aya 2013). Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin empfiehlt sogar in ihrer neusten S3-Leitlinie, dass der ZVD nicht mehr allein zur Bestimmung des Volumenstatus und zur Abschätzung therapierelevanter Entscheidungen genutzt werden sollte (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2014). Lediglich sollte der ZVD als Sicherheitsparameter, wie auch in dieser Studie, verwendet werden, um Aussagen über den venösen Rückstrom und mögliche Volumenüberladung zu ermöglichen (Guyton et al. 1964;

Berlin & Bakker 2014). In der hier durchgeführten Studie unterschieden sich die ZVD Mittelwerte der Studien- und Kontrollgruppe primär zu Beginn der Messung signifikant, jedoch nur, weil zu wenige Messwerte in beiden Gruppen vorhanden sind. Ursächlich hierfür ist die teilweise kompliziertere Etablierung der Messtechnik. Sobald die Messung annähernd in gleich großen Verhältnissen vorliegt, sind die Unterschiede weniger groß. Anders als bei den dynamischen Parametern, dem HI oder dem MAD fallen beim ZVD weder zum Zeitpunkt der Einleitung, noch zu einem späteren Zeitpunkt starke Veränderung auf. Dieses Ergebnis passt zu den oben aufgeführten Studienergebnissen und zeigt, dass der ZVD allein eher ungeeignet ist, eine Therapieentscheidung bezüglich einer Flüssigkeitsgabe zu treffen. Auch und vor allem, weil eine technische Etablierung nicht immer einfach ist und die Lage der Messapparatur regelmäßig kontrolliert werden muss, um auf Höhe des rechten Atriums zu sein (Roy 2010). Einfluss auf die Nutzung des ZVD, als Surrogatparameter für eine zielgerichtete Volumentherapie, hat auch die klinische Interpretation jedes einzelnen behandelnden Anästhesisten (Jain et al. 2010).

Abschließend lässt sich daher sagen, dass die klassischen Parameter allein ungeeignet sind, um Therapieentscheidungen verlässlich treffen zu können.

Die intraoperative und in einigen Studien zum Teil postoperativ fortgeführte EGDT zur primären Verbesserung der perioperativen Versorgung des Patienten und der sekundären Endpunkte, wie Wundinfektion, Krankenhausverweildauer und Reduktion von postoperativen gastrointestinalen Nebenwirkungen, durch die Bestimmung von speziellen hämodynamischen Parametern und Einsatz dieser in Therapiealgorithmen, wird in der Fachliteratur diametral beurteilt.

Letztendlich werden meist drei verschiedene Therapieansätze bezüglich der intraoperativen Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes miteinander verglichen. Auf der einen Seite die klassische und liberale Therapie mit Volumen anhand von klinischer Erfahrung und Daten gewonnen durch das Basismonitoring. Darauf aufbauend die frühe, zielgerichtete Therapie mit dem Ziel eine Optimierung der Organperfusion durch eine Optimierung des HI zu erreichen. Ansatz hierfür ist die Rechtsverschiebung auf der Frank-Starling-Kurve, hinzu einem optimierten Schlagvolumen durch Volumen oder Inotropika (Giglio et al. 2009; Benes et al. 2014). Benötigt wird hierfür, zusätzlich zum herkömmlichen Basismonitoring, ein funktionelles hämodynamisches Monitoring, um eine Therapie dieser Art zu steuern (Pinsky & Payen 2005). Auf der anderen Seite steht eine restriktive Volumentherapie, im englischen Sprachraum auch als „zero-fluid-therapy“ bezeichnet. Ziel dieser Therapie ist es, den Patienten möglichst gegen Null zu bilanzieren und dadurch Nebenwirkungen, welche durch eine mögliche Volumenüberladung entstehen, zu vermeiden (Gupta & Gan 2016). Welche Therapie für den einzelnen Patienten letztendlich am besten ist, kann nach heutiger Datenlage noch nicht vollends geklärt

werden. Dennoch soll im Weiteren und in Bezug auf die aktuelle Datenlage der Ansatz der frühen, zielgerichteten Therapie genauer beleuchtet werden.

Eine Vielzahl von Studien konnte die positiven Effekte einer frühen, zielgerichteten Therapie, hinsichtlich ihrer Senkung von Morbidität und Mortalität, durch die Optimierung der perioperativen hämodynamischen Faktoren und Verbesserung des Sauerstofftransports, gesteuert durch invasive und oder nicht-invasive Messmethoden, bereits zeigen (Abbas & Hill 2007; Hamilton et al. 2011; Gurgel & do Nascimento 2011; Colantonio et al. 2015; Cannesson et al. 2015). Auch wenn eine Senkung der Mortalität als Ziel nicht immer erreicht werden kann, konnte die OPTIMISE-Studie, als groß angelegte Multicenter Studie mit 734 Patienten aus dem Jahr 2014, gleichwohl zeigen, dass eine signifikante Senkung der postoperativen Komplikationen möglich ist (Pearse et al. 2014). Die Mehrheit dieser Studien zeigt somit, dass eine optimierte Therapie Vorteile für die behandelten Patienten implizieren, auch wenn diese Vorteile zum Teil nur sehr gering ausgeprägt sind und nur bestimmte sekundäre Endpunkte, wie zum Beispiel die Reduktion von Wundinfektionen, betreffen (Takahashi et al. 2012; Scheeren et al. 2013; D. S. Ramsingh et al. 2013). Doch aus dieser Feststellung ergeben sich einige neue Fragestellungen. Zum einen welches Patientenkollektiv am meisten von einer solchen Therapie profitiert und zum anderen auf welche Art und Weise die entscheidenden hämodynamischen Parameter zur Therapieführung ermittelt und angewendet werden.

Neuere Studienergebnisse legen nahe, dass vor allem Hoch-Risiko Patienten von einer optimierten Volumen- und Katecholamintherapie profitieren (Rollins & Lobo 2016). Diese Aussage steht im Konsens zu den bereits weiter oben beschriebenen Erkenntnissen zur Reduktion der Komplikationen bei ASA III Patienten in der hier durchgeführten Studie. Zwar konnte in einer Studie eine Verbesserung des Patienten-Outcome bei Niedrig-Risiko Patienten gezeigt werden, jedoch konnte dieses Ergebnis bei Studien mit ähnlichen Studiendesign nicht reproduziert werden (D. S. Ramsingh et al. 2013; Harten et al. 2008; Jhanji et al. 2010). Auch die GOGUIDE Studie von Stens und Kollegen, veröffentlicht im Jahr 2017, mit einem sehr ähnlichen Studienaufbau zu der hier durchgeführten Studie, welche gleichermaßen den Nexfin Monitor zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter verwendete, konnte bei Patienten mit moderaten Risiko keinen Vorteil durch die optimierte Therapie zeigen (Stens et al. 2017). Ebenfalls verbessert mehr Volumen nur das Schlagvolumen bei Patienten, welche noch volumenreagibel sind, also eine Rechtsverschiebung auf der Frank-Starling-Kurve eine Verbesserung der Herzauswurfleistung und keine Nachteile mit sich bringt. Um diese Volumenresponder bereits präoperativ zu finden, empfiehlt sich ein Test, wie zum Beispiel das Passive Leg Raising Manöver unter Monitor Kontrolle und Auswertung der SVV (Renner et al. 2012; Fischer et al. 2012; Cecconi, Hofer, et al. 2015; Stens et al. 2016). Dieses Manöver wurde im Rahmen des oben beschriebenen Studienprotokolls bei allen Patienten präoperativ durchgeführt. Fast alle

Patienten zeigten eine Verbesserung des Schlagvolumens um 10% und waren somit auf Volumen reagibel. Jedoch führte eine intraoperative Optimierung der Volumenbalance in der Studiengruppe nicht zu einer signifikanten Verbesserung des Outcomes. Ursächlich hierfür könnte die große Anzahl von Niedrig- bis Moderat-Risiko Patienten in beiden Gruppen sein. Letztendlich profitieren also vor allem die Hoch-Risiko Patienten von einer frühen intraoperativen hämodynamischen Optimierung, wie auch eine Metaanalyse von Voldby und Kollegen zu diesem Thema zeigen konnte (Voldby & Brandstrup 2016). Fraglich ist, ob diese Ergebnisse im Zusammenhang stehen mit der Messtechnik der gewonnenen hämodynamischen Parameter, welche in der Mehrzahl der Studien größtenteils invasiv gewonnen worden sind und damit in sich schon ein Komplikationsrisiko für die Patienten darstellen. Die nicht-invasiven Methoden, wie der Nexfin Monitor, das CNAP-Modul oder der NICOM Monitor (Cheetah Medical, Inc. Wilmington, DE), ermöglichen es komplikationsärmer als die invasiven Methoden die hämodynamischen Parameter valide zu bestimmen und eignen sich vor allem für Patienten für die ein invasives Verfahren aus verschiedensten Gründen nicht in Frage kommt (Squara et al. 2007). Jedoch konnte keine Studie, welche eines dieser nicht-invasiven Verfahren verwendet hat, einen signifikanten Vorteil durch die HI und dynamische Parameter gesteuerte Therapie für das Patienten-Outcome bei Patienten mit moderaten Risiko zeigen (Pestaña et al. 2014; Joosten et al. 2015; Broch et al. 2016; Stens et al. 2017). Jedoch konnte vereinzelt und in einigen dieser Studien auch signifikant eine Reduktion der allgemeinen Komplikationsrate erreicht werden.

In fast allen Studien wurden die intraoperativ geforderten Zielwertbereiche, nach denen therapiert wurde, signifikant gegenüber den der Kontrollgruppen, wie auch im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie, verbessert. Diese Verbesserung der Zielwerte hat trotzdem nicht die erwartete und erhoffte Auswirkung auf das Outcome aller Patientengruppen und die intraoperativ durchgeführte Therapie mit Flüssigkeit und Katecholaminen. Vergleichbar zu dieser Arbeit konnten andere Studien ebenfalls keine Reduktion der verabreichten Gesamtfüssigkeitsmenge durch eine zielgerichtete Therapie feststellen (Noblett et al. 2006; Harten et al. 2008; Mayer et al. 2010; Challand et al. 2012; Salzwedel et al. 2013). Des Weiteren wird in einigen Studien diskutiert, ob eine optimierte Therapie, gesteuert durch den HI, eine erhöhte Verabreichung von Inotropika mit sich bringt (Donati et al. 2007; Pestaña et al. 2014). Die Ergebnisse dieser Studien stimmen mit den hier gefundenen und bereits diskutierten Ergebnissen zu diesem Thema überein. An anderer Stelle ist bereits diskutiert worden, dass auch in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der Vasopressortherapie in beiden Gruppen besteht. Diese Aussage wird durch die Studienergebnisse von Pearse et al. und Ghneim et al. bekräftigt (Ghneim et al. 2013; Pearse et al. 2014).

Obwohl diese Vielzahl von Studien und die daraus gewonnenen Ergebnisse ein sehr gemischtes Bild von einer frühen, zielgerichteten Therapie zeichnen, dürfen die möglichen Vorteile einer solchen Therapie nicht außer Acht gelassen werden. Besonders die Entwicklungen der verwendeten Technik in der Anästhesie zur Bestimmung von speziellen Parametern im perioperativen Umfeld in den letzten Jahren, führt zu einem besseren Verständnis von kardiozirkulatorischen Reaktionen auf Volumen und darüber hinaus versetzt es den behandelnden Anästhesisten in die Lage eine bessere Vorhersage der Volumenreagibilität zu treffen (Watson & Cecconi 2017). Zu dieser Entwicklung gehört auch der hier verwendete Nexfin HD Monitor und Geräte mit ähnlichem Aufbau, die eine nicht-invasive HI Trendmessung und Bestimmung der dynamischen Parameter ermöglicht, ohne ein invasives Risiko für den Patienten dazustellen (Rinehart et al. 2012). Aber auch zusätzliche Parameter, zu den bereits weiter oben beschriebenen, zur Bestimmung des hämodynamischen Status sind immer wieder Gegenstand der aktuellen Forschung. Obwohl diese Marker, wie Gefäßwandspannung und Mikrozirkulation, noch nicht gänzlich im klinischen Alltag etabliert sind, zeigen sie sich in einigen Studien als vielversprechende Parameter zur Optimierung einer zielgerichteten Therapie (Jhanji et al. 2009; Jhanji et al. 2010; Guarracino et al. 2013). Der dynamisch arterielle Widerstand, das Verhältnis aus PPV zu SVV, bietet die Möglichkeit die Gefäßwandspannung zu bestimmen und über diese Auskunft über die Volumenreagibilität eines Patienten zu erhalten (García et al. 2014; Oscier & Cecconi 2016). In zwei Studien konnte bereits bei spontan Atmenden und bei beatmeten Patienten eine gute Reaktion dieses Parameters auf eine Volumenapplikation gezeigt werden (Monge Garcia et al. 2011; Cecconi, Monge García, et al. 2015).

Dennoch darf trotz der Vielzahl an möglichen Parametern nicht das Ziel aus den Augen verloren werden, dem Patienten durch eine möglichst optimierte Therapie zu helfen und dabei eine Reduktion der Komplikationen zu erreichen. Die bestimmten Parameter müssen also im Ganzen gesehen werden um eine Verbesserung durch eine frühe, zielgerichtete Therapie im perioperativem Umfeld zu erreichen. Deswegen beschreiben es Watson und Cecconi auch als große Herausforderung in der Zukunft, die richtigen Zielwertbereiche festzulegen und diese in die Behandlungsprotokolle zu implementieren, um eine Verbesserung durch eine frühe, zielgerichtete Therapie zu ermöglichen (Watson & Cecconi 2017).

4.2 Krankenhausverweildauer und postoperative Komplikationen

Neben der Optimierung der intraoperativen hämodynamischen Parameter spielen die Krankenhausverweildauer und die Anzahl der aufgetretenen postoperativen Komplikationen ebenfalls eine Rolle zur Überprüfung des Therapieerfolgs. Diese sekundären Endpunkte sind nicht

allein von der intraoperativen Optimierung oder der Erfahrung des Behandlungsteams abhängig, sondern hierbei spielen Fitnesszustand, Komorbiditäten und die Stellung des Patienten in der Gesellschaft ebenfalls eine bedeutende Rolle (Inneh et al. 2015; Challand et al. 2012; Neuburger et al. 2013; Birkmeyer et al. 2013). Die Anzahl und schwere der Komorbiditäten definieren mit den ASA Status des Patienten und haben auch beim Erfolg einer intraoperativen Therapie Bedeutung. Komorbiditäten und ASA Status wurde im Rahmen der Studie erfasst, sowie die postoperativen Komplikationen, welche bis zum 28. Tag nach der Operation erfasst wurden. Die Behandlung der postoperativen Komplikationen, entstanden intra- und oder postoperativ, ist zum Teil von selber Wertigkeit, wie die der intraoperativen Komplikationen (Mythen & Webb 1994; Khuri et al. 2005; Roche et al. 2005). Der sozioökonomische Status wurde hingegen nicht erfasst, weshalb nur angenommen werden kann, dass durch die durchgeführte Randomisierung das Verhältnis in beiden Gruppen der Studie etwa gleich groß ist. Zu den dokumentierten, postoperativen Komplikationen gehören zum Beispiel Delir; Harnwegs- und Wundinfektionen, Ileus, Anastomoseninsuffizienz, Pneumonie, Ödeme, erneute Operation und verlängerte mechanische Beatmung.

Anderes als in einer Studie von Takahashi und Kollegen, welche eine Verkürzung des Krankenhausaufenthalts unter einer frühen zielgerichteten Therapie zeigen konnte, war die Krankenhausverweildauer beider Gruppen gleich lang (Takahashi et al. 2012). Der Median beider Gruppen für die allgemeine Krankenhausverweildauer liegt bei neun Tagen. Betrachtet man die Krankenhausverweildauer genauer in Bezug auf den ASA Status und die postoperativen Komplikationen, fallen kleine, jedoch nicht signifikante Gruppenunterschiede auf. Besonders die ASA III Patienten profitieren von einer frühen zielgerichteten Therapie, wie vorangegangene Studien bereits zeigen konnten (Rollins & Lobo 2016; Cecconi et al. 2012). Denn eine oder mehrere Komplikationen in dieser Hoch-Risiko Gruppe bedeuten gleich eine deutliche Verlängerung, bis um das Dreifache, des Krankenhausaufenthaltes. Während die Komplikationsrate pro Patient bei den ASA II eingestuften Patienten beider Gruppen fast gleich groß ist, fällt, wenn auch nicht signifikant, eine Reduktion der Komplikationsrate bei den ASA III Patienten der Studiengruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf. Insgesamt traten in der Studiengruppe weniger Komplikationen auf, als in der Kontrollgruppe, jedoch ohne eine Signifikanz zu erreichen. Dieses Ergebnis spiegelt zu Teilen die Beobachtungen von Benes und Kollegen bei orthopädischen Patienten unter einer nicht-invasiven hämodynamischen Optimierung wieder (Benes et al. 2015). Gegenüber den Ergebnissen von Challand et al., welche negative Effekte wie Lungenödeme, bei fitten, ASA II Patienten durch eine frühe, zielgerichtete Therapie zeigten, fallen bei der Betrachtung der Komplikationen in beiden Subgruppen der Studiengruppe keine negativen Effekte dieser Art durch die hämodynamische Optimierung auf (Challand et al. 2012).

In der hier durchgeführten Studie konnte keine signifikante Verbesserung der sekundären Endpunkte durch eine frühe und zielgerichtete Volumentherapie erreicht werden. Die Gründe hierfür können verschiedenste Ursachen haben. Zum einen die relativ kleine Gruppengröße und der Studienaufbau, zum anderen die frühe, zielgerichtete Therapie an sich, welche in der Fachliteratur kontrovers diskutiert wird. Alternativ kann auch durch die nur einfache Verblindung der Patienten und die nicht erfolgte Verblindung der Anästhesisten indirekt Einfluss auf diese sekundären Endpunkte in der Kontrollgruppe genommen worden sein. Sodass die Möglichkeit besteht, dass auch die Patienten der Kontrollgruppe, allein dadurch besser therapiert worden sind, weil sie in einer Studie eingeschlossen worden waren. Dieser Punkt lässt sich jedoch nicht abschließend klären.

4.3 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Rahmen der übergeordneten Studie mit dem Thema „Prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich des Outcome bei abdominalen, operativen Eingriffen unter Anwendung einer zielgesteuerten Therapie durch die Verwendung einer nicht-invasiven HZV-Messung (NEXFIN Monitoring)“ durchgeführt am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, wurden die Daten erhoben und für den Zweck dieser Arbeit genauer und differenzierter analysiert. In dieser Arbeit sollen die intraoperative Effekte, einer frühen, zielgerichteten hämodynamischen Optimierung durch eine nicht-invasive Herzindex und PPV Trend Messung, auf die Menge von infundierten Volumen, applizierten vasoaktiven Substanzen und auf den Zeitpunkt der Applikation, untersucht werden.

Konzeptionell prüft die Studie die Durchführbarkeit einer frühen, zielgerichteten Therapie unter Zuhilfenahme des Nexfin HD Monitors, aus diesem Grund konnten nicht alle Kriterien, wie bei doppel-verblindeten, randomisierten Studien, welche üblicherweise der Goldstandard sind, eingehalten werden (Schulz & Grimes 2007). Der primäre Fokus lag auf der generellen Realisierbarkeit einer Therapie in der Studiengruppe, gesteuert durch die mittels Nexfin HD Monitor ermittelten Werte. Hierzu konnte und durfte der behandelnde Anästhesist in der Studiengruppe nicht verblindet sein. Die Studie ist somit nur einfach verblindet, da der Patient nicht wusste, welcher Gruppe er zugeteilt worden war, jedoch die Untersucher zu jedem Zeitpunkt die Gruppenzugehörigkeit kannten. In der Kontrollgruppe kannten nur die unabhängigen Untersucher die bestimmten hämodynamischen Parameter und haben zu keinem Zeitpunkt Einfluss auf die Therapie genommen. Ebenfalls war für die Kontrollgruppe kein fester Therapiealgorithmus festgelegt worden und eine Volumentherapie erfolgte, nach Abschätzung durch die herkömmlichen Parameter, wie Blutdruck, ZVD, Puls und Urinausscheidung und den Standards der Klinik. Die Therapie in der Kontrollgruppe war dadurch von Patient zu Patient individuell und

abhängig vom behandelnden Anästhesisten. Da Patienten beider Gruppen häufiger von mehr als einem Anästhesisten während einer Operation betreut worden sind, kann es in der Kontrollgruppe intraoperativ gleichermaßen zu einem individuell bevorzugten Therapiewechsel gekommen sein. Insgesamt haben 40 verschiedene Anästhesisten, darunter Ärzte in Weiterbildung, Oberärzte und Chefärzte, mit unterschiedlichster klinischer Erfahrung und Weiterbildungsstand, die Patienten der Studie peri- und intraoperativ betreut. Während die Studiengruppe einen festen Therapiealgorithmus besaß, wurde die Kontrollgruppe sehr individuell therapiert, was eine Gruppenvergleichbarkeit teilweise komplizierter werden lässt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu erreichen, empfiehlt es sich in Anschlussstudien in der Kontrollgruppe ebenfalls einen festen Therapiealgorithmus, orientiert an den herkömmlichen Parametern, zu etablieren.

Außerdem ist anzumerken, dass die Studie nur an ASA II und III Patienten und nicht an kritisch Kranken durchgeführt wurde. Darüber hinaus waren Patienten mit Herzrhythmusstörungen, zu starker Arteriosklerose und arteriovenösen Shunts aus der Studie ausgeschlossen, weil diese Faktoren Messstörungen der Pulskonturanalyse verursachen (Barile et al. 2013; Maj et al. 2011). Die primäre Verbesserung der Volumentherapie durch eine frühe, zielgerichtete Therapie und die sekundären Folgen, wie Reduzierung der Komplikation und Verringerung der Krankenhausverweildauer, konnte schon in verschiedenen Studien mit einem ähnlichen Versuchsaufbau gezeigt werden (Lopes et al. 2007; Salzwedel et al. 2013; Gan et al. 2002; Goepfert et al. 2013). Die Ergebnisse können somit nicht ohne Weiteres auf diese Kollektive angewendet werden und diese Limitation muss bei Folgestudien berücksichtigt werden.

Die Parameter Herzindex und Pulsdruckvariation, welche im Studienalgorithmus zur Steuerung der Therapie verwendet wurden, sind zum Teil sehr gut in der Literatur beschrieben und im Rahmen von Studien schon zur Optimierung einer Therapie angewendet worden. Der Zielwert für den Herzindex war, orientierend an den Normwerten in der Literatur, größer gleich $2,5\text{ l/min/m}^2$ (Marx et al. 2015). Im Fall der PPV ist die Datenlage nicht eindeutig, deswegen ist der in der Studie gewählte Grenzwert von kleiner 10%, ein durch die Studiendesigner bestimmter Richtwert und Bedarf genauer kritischer Analyse. Besonders weil eine Studie von Cannesson und Kollegen zeigen konnte, dass ein Grenzwert um die 13% besser gewählt ist, um die Volumenreagibilität eines Patienten vorherzusagen (Cannesson, Le Manach, et al. 2011). Dies könnte bedeuten, dass die Patienten der hier durchgeführten Studie zu früh Volumen erhalten haben. Beim Zielwert für den mittleren Druck wurde auf die S3-Leitlinie zum Thema hämodynamisches Monitoring zurückgegriffen, in der ein anzustrebender Zielwert größer gleich 65mmHg beschrieben ist (Carl et al. 2009).

4.4 Datenerhebung mittels des nicht-invasiven Nexfin HD Monitors- Pulskonturanalyse und Herzindex Trend Messung

Das eine perfekte Monitorsystem, welches alle Ansprüche eines idealen Systems erfüllt existiert nicht, und auch der Nexfin HD Monitor ist keines (Carl et al. 2009). Zwar erfüllt der Nexfin HD Monitor einige der Anforderungen, die an ein System dieser Art gestellt werden, wie zum Beispiel die einfache Bedienbarkeit, die geringe Invasivität und auch die Bestimmung akkurater Daten, dennoch gibt es zum jetzigen Zeitpunkt zu wenige Studien, welche eine gute Validität dieses Systems zeigen (Vincent et al. 2011; D. Ramsingh et al. 2013).

Der Nexfin HD Monitor bietet eine schnelle, kontinuierliche und nicht-kalibrierte Methode zur Bestimmung des Herzindex und der hämodynamischen Parameter. Durch seine vollständige Nicht-Invasivität ist das System und die Pulskonturanalyse jedoch anfällig für Bewegungsartefakte der Finger (D. Ramsingh et al. 2013). Insgesamt ist die Datenlage, der bis jetzt durchgeführten Studien zum Nexfin Monitor, bezüglich der Validität und Vergleichbarkeit zu den bisher als Goldstandard betrachteten invasiven Verfahren, eher uneinheitlich. Unter anderem hängt dies mit der Datenlage zur kontinuierlichen Herzindex Trend Messung durch die unkalibrierten Pulskonturanalyse Systeme zusammen, welche zum Teil keine vergleichbaren Daten wie kalibrierte invasive Verfahren liefern (Camporota & Beale 2010). Deswegen ist weiterhin der invasive, risikobehaftete und semikontinuierliche Pulmonalkatheter als Goldstandard anzusehen (Compton & Schafer 2009). Die Problematik dieses Systems, neben seinem erhöhten Komplikationsrisiko, ist der Grauzonenbereich zwischen den einzelnen Messungen, schnelle, hämodynamische Veränderungen werden nicht erfasst. Diese Lücken versuchen kontinuierliche Systeme, seien diese invasiv oder nicht-invasiv, zu schließen. Die meisten Systeme greifen hierfür, trotz der uneinheitlichen Studienlage, auf die Pulskonturanalyse zurück und liefern teilweise gute Ergebnisse (Frank 1930; Wesseling et al. 1984; De Backer et al. 2005).

Auch der Nexfin HD Monitor verwendet die Pulskonturanalyse zum Basis- sowie zum funktionellem hämodynamischen Monitoring und erreicht im Vergleich zu den aktuell gängigen Referenzmethoden, wie dem Pulmonalkatheter oder dem PiCCO-System, teils vergleichbare Werte. Studien zur Validität des Geräts in den letzten Jahren konnten zeigen, dass der Nexfin Monitor sowohl den Blutdruck, als wichtigen Basisparameter der Hämodynamik als auch den Herzindex Trend zuverlässig bestimmen und auswerten kann (Fischer et al. 2012; Martina Jerson R. et al. 2012; Ameloot et al. 2015). Die aktuelle Studienlage zur Bestimmung der dynamischen Parameter, wie zum Beispiel Herzindex, PPV und SVV, welche nach Pinsky und Payen zum funktionellem hämodynamischen Monitoring gezählt werden, ist da eher uneinheitlicher und abhängig davon mit welchem System der Nexfin Monitor verglichen wird (Pinsky & Payen 2005). Im Vergleich mit dem invasiven und kalibrierten PiCCO-System, im Rahmen

einer Studie bei einem herzchirurgischen Patientenkollektiv, konnten Broch und Kollegen eine gute Korrelation der Herzindexwerte beider Systeme zueinander zeigen (Broch et al. 2012). Eine weitere Studie hat die Nexfin Monitor Werte mit den Werten, bestimmt durch einen transösophagealen Doppler, verglichen. Hierbei konnte ebenfalls eine gute Korrelation beider Systeme festgestellt werden (Chen et al. 2012). Diese Studie zeigt sehr eindrücklich, wie schnell und akkurat hämodynamische Veränderungen, zum Beispiel in der Einleitung, verursacht durch vasoaktive Substanzen, adäquat durch das Nexfin System detektiert werden. In der Gegenüberstellung des Nexfin Monitors mit dem invasiven Pulmonalkatheter ist die Korrelation beider Systeme weniger stark ausgeprägt, sodass einige Studien sogar zu der abschließenden Empfehlung kommen, dass der Nexfin Monitor nicht generell bei kritischen kranken Patienten verwendet werden sollte (Stover et al. 2009). Die Studie, die zu diesem Schluss kam, zeigte eine mittlere prozentuale Abweichung der ermittelten Werte von 29% zwischen Nexfin und PAK, dennoch beschreiben die Autoren das nicht-invasive Monitoring als vielversprechend (Stover et al. 2009). Monnet und Kollegen überprüften den Nexfin Monitor im Vergleich mit dem PAK auf seine Vorhersagekraft zur Volumenreagibilität und konnten, besonders für kritisch kranke Patienten, keinen Zusammenhang zeigen (Monnet et al. 2012). Eine neuere Studie aus dem Jahr 2014 bestätigt diese Ergebnisse im Vergleich beider Systeme zum Teil, dennoch wird eine sehr gute Korrelation beider Systeme bezüglich des Herzindex Trendverlaufes beschrieben und darüber hinaus die Möglichkeit eine adäquate Volumentherapie zu gewährleisten (Hofhuizen et al. 2014). Die Vorhersage der Volumenreagibilität zur Steuerung einer suffizienten Volumentherapie, auf Basis der dynamischen Parameter, durch den Nexfin Monitor wird in der Literatur heterogen beschrieben. Eine neuere Studie konnte zeigen, dass die mittels Nexfin Monitor ermittelten PPV und SVV Daten, eine gute Validität hinsichtlich der Volumentherapie besitzen und die Messwerte, vergleichbar zu invasiven Verfahren, zuverlässig sind (Lansdorp et al. 2011). Im direkten Vergleich mit einem transpulmonalen Thermodilution Verfahren, konnten Fischer und Kollegen, in der postoperativen Phase bei herzchirurgischen Patienten, dennoch keine ausreichende Korrelation beider Systeme zeigen und attestierten dem Nexfin Monitor keine gute Vorhersagekraft der Volumenreagibilität und Reaktion des Herzindex Trends auf Volumenapplikation (Fischer et al. 2013). Nichtsdestotrotz konnten besonders neuere Studien der letzten beiden Jahre zeigen, wie gut die mit dem Nexfin Monitor bestimmten, PPV und SVV Werte auf Volumenboli reagieren und durch eine Trend Analyse eine frühe, zielgerichtete Therapie ermöglichen (Vos et al. 2015). Zusätzlich führten die Ergebnisse der Studie von Stens et al. zu der Frage, ob SVV oder PPV Werte des Nexfin Monitors besser geeignet sind, Aussagen über die Volumenreagibilität zu treffen (Stens et al. 2016).

Zusammenfassend lassen sich für den Nexfin Monitor viele Vorteile beschreiben, wenn die gewonnenen Werte des funktionellen hämodynamischen Monitorings im Trend betrachtet werden. Besonders die einfach zu handhabende Installation des nicht-invasiven Gerätes am Patientenbett und die gute Bedienbarkeit zeichnen es aus. Zusätzlich liefert es unumstritten im Bereich des Basismonitorings zuverlässige Werte. Einschränkungen hat dieses System, wie oben aufgeführte Studien zeigen, vor allem bei der Detektion der hämodynamischen Parameter bei kritisch kranken Patienten mit zentralisierten Kreislaufverhältnissen. Erklärbar ist dies durch die Messmethodik des Systems, seine vollkommende Nicht-Invasivität und Bestimmung der Parameter in der Peripherie. Die Minderdurchblutung der Peripherie, bei instabilen Kreislaufverhältnissen, Gefäßerkrankungen oder durch Medikamente verursachte Vasokonstriktion, sollte bei der Auswertung der Werte und Steuerung der Therapie bedacht werden. Dennoch sind die gewonnenen Daten eine große Hilfe bei der Abschätzung der Volumenreagibilität und ermöglichen eine suffiziente Therapie.

Aufgrund dieser Datenlage zur Validität des Systems wurde, im Rahmen der hier durchgeführten Studie, auf eine Referenzmethode zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter verzichtet und die gewonnenen Werte zur Therapiesteuerung, zusätzlich zu den herkömmlichen Methoden, als ausreichend betrachtet.

5. Zusammenfassung

Der Stellenwert eines erweiterten hämodynamischen Monitorings im perioperativen Umfeld, bei kritisch kranken Patienten und darüber hinaus ist unumstritten.

Das Ziel dieses Monitorings und der hieraus resultierenden Parameter ist eine Therapiesteuerung um eine möglichst optimale hämodynamische Situation für den Patienten zu schaffen. Die Art und Weise des Monitorings und der Einsatz der Parameter ist und bleibt uneinheitlich. Viele Verfahren zur Gewinnung der Parameter, wie HZV und PPV, sind zurzeit noch invasiv. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die Durchführbarkeit eines nicht-invasiven Verfahrens mittels Nexfin HD Monitor zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter und Therapiesteuerung im perioperativen Setting und die möglichen Vorteile einer solchen Therapie, hinsichtlich der Reduktion von Volumen- und Katecholaminapplikation geprüft.

Dafür wurden insgesamt 79 ASA II und ASA III Patienten, behandelt am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie, eingeschlossen. Das Studienkollektiv wurde konsekutiv aus einem allgemeinchirurgischen Patientengut mit moderatem Operationsrisiko ausgewählt.

Es erfolgte ein intraoperativer Vergleich der hämodynamischen Daten und der Zielparameter abgeleitet mit dem Nexfin HD Monitor und dem herkömmlichen erweiterten Basismonitoring in beiden Gruppen in fünfzehn-minütigen Intervallen. Bei allen Patienten wurde der mittlere arterielle Druck, der Herzindex und die Pulsdruckvariation durchgehend bestimmt. In einer Gruppe erhielten die behandelnden Anästhesisten keine Auskunft über PPV und HI. In der anderen Gruppe, der Studiengruppe, wurden die Parameter durch den behandelnden Anästhesisten kontrolliert und durch einen festgelegten Algorithmus im Zielwertbereich gehalten. Die zu den jeweiligen Messzeitpunkten verabreichte Menge von Flüssigkeit, in Form von Kolloiden, Kristalloiden und Katecholaminen, in Form von Dobutamin, Akrinor und Noradrenalin, ging in die Auswertung mit ein. In die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse von 79 Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten 15 Minuten vor Operationsbeginn bis zur 225. Minute nach Operationsbeginn miteingeschlossen. Zusätzlich wurden die postoperativen Komplikationen bis zum 28. Tag nach der Operation dokumentiert und die Krankenhausverweildauer. Ziel der Untersuchung war es die frühe, zielgerichtete Therapie mit einer Standardtherapie zu vergleichen und das erweiterte hämodynamische Monitoring mit dem Basismonitoring.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass eine Therapie gesteuert durch ein nicht-invasives erweitertes Monitoring in der Studiengruppe intraoperativ zu einem signifikanten erhöhten HI und erniedrigter PPV führen. Besonders in kreislaufkritischen Situation, wie zum Operationsbeginn, kann durch diese Methode schneller reagiert werden. Dennoch hat ein Monitoring die-

ser Art in der Studie keinen signifikanten Einfluss auf die verabreichte Gesamtmenge an Volumen oder Noradrenalin gehabt. Einzig der Zeitpunkt der Volumengabe war in der Studiengruppe früher als in der Kontrollgruppe. Signifikant unterscheiden sich beide Gruppen bezüglich der Inotropikaapplikation. Während in der Studiengruppe 22 Patienten Dobutamin erhielten, wurde es in der Kontrollgruppe bei keinem Patienten verwendet. Die Ursache für diesen signifikanten Unterschied liegt möglicherweise in dem Fehlen einer sichtbaren HI-Trendmessung in der Kontrollgruppe zur Kontrolle einer solchen Therapie.

Hiermit konnte dargelegt werden, dass die Durchführbarkeit einer nicht-invasiven hämodynamischen Optimierung mit dem Nexfin HD Monitor prinzipiell realisierbar ist und zu einer Verbesserung der kardiozirkulatorischen Werte führt.

Bei der Analyse der Endpunkte bezüglich Krankenhausverweildauer und Komplikationsrate fallen keine signifikanten Gruppenunterschiede auf, auch wenn die Komplikationsrate in der Studiengruppe geringer ist, sodass in dieser Studie kein zusätzlicher Vorteil durch eine zielgerichtete HI und PPV geführte Therapie für die Patienten der Studiengruppe gegenüber den Patienten mit einer Standardtherapie besteht. Der Grund für dieses Ergebnis beruht mitunter auf dem eingeschlossenen Patientenkollektiv, welches vor allem aus Patienten mit einem moderaten Risiko bestand.

Im Verlauf empfehlen sich also weitere prospektive Studien mit einem nicht-invasiven Monitor, wie dem Nexfin HD Monitor, bei Subgruppen und dort besonders bei den Patienten mit einem erhöhten Komplikationsrisiko um durch eine frühe, zielgerichtete Therapie eine Verbesserung der sekundären Endpunkte zu erreichen. Denn diese Gruppe profitiert nach heutiger Datenlage am meisten von einer zielgerichteten Therapie dieser Art. Abschließend lässt sich mit einem Zitat von Pinsky folgendes sagen:

„Kein Monitor, egal wie einfach und hoch entwickelt, verbessert das Outcome eines Patienten, solange die erhobenen Daten nicht mit einer sinnvollen Therapie verbunden sind“ (Pinsky & Vincent 2005).

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- Abbas, S.M. & Hill, A.G., 2007. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia*, 63(1), pp.44–51.
- Ameloot, K., Palmers, P.-J. & Malbrain, M.L.N.G., 2015. The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff. *Current Opinion in Critical Care*, 21(3), pp.232–239.
- Antonutto, G. et al., 1995. Noninvasive assessment of cardiac output from arterial pressure profiles during exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 72(1–2), pp.18–24.
- ARISE Investigators et al., 2014. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 371(16), pp.1496–1506.
- Arulkumaran, N. et al., 2014. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 112(4), pp.648–659.
- Auler, J.O. et al., 2008. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*, 106(4), p.1201–6, table of contents.
- B.Braun Melsungen AG, 2014. Fachinformation Sterofundin ISO Infusionslösung; Zulassungsnummer 60452.00.00; Abgerufen am 19.06.2017. , pp.2–4.
- De Backer, D. et al., 2009. Influence of Respiratory Rate on Stroke Volume Variation in Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesiology*, 110(5), pp.1092–1097.
- De Backer, D. et al., 2005. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Medicine*, 31(4), pp.517–523.
- Barile, L. et al., 2013. Cardiac Index Assessment by the Pressure Recording Analytic Method in Critically Ill Unstable Patients After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27(6), pp.1108–1113.
- Beale, R.J. et al., 2004. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. *Critical Care Medicine*, 32(Supplement), pp.S455–S465.
- Benes, J. et al., 2015. Fluid management guided by a continuous non-invasive arterial pressure device is associated with decreased postoperative morbidity after total knee and hip replacement. *BMC Anesthesiology*, 15(1), p.148.
- Benes, J. et al., 2014. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials.

- Berlin, D.A. & Bakker, J., 2014. Understanding venous return. *Intensive Care Medicine*, 40(10), pp.1564–1566.
- Birkmeyer, J.D. et al., 2013. Surgical Skill and Complication Rates after Bariatric Surgery. *New England Journal of Medicine*, 369(15), pp.1434–1442.
- Boehmer, R.D., 1987. Continuous, Real-Time, Noninvasive Monitor of Blood Pressure: Penaz Methodology Applied to the Finger. *Journal of Clinical Monitoring*, 3(4), pp.282–287.
- Bogert, L.W.J. & van Lieshout, J.J., 2005. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Experimental Physiology*, 90(4), pp.437–446.
- Boldt, J., 2003. New Light on Intravascular Volume Replacement Regimens: What Did We Learn from the Past Three Years? *Anesthesia & Analgesia*, 97(6).
- Boulain, T. et al., 2014. Volume expansion in the first 4 days of shock: a prospective multicentre study in 19 French intensive care units. *Intensive Care Medicine*, 41(2), pp.248–256.
- Boyd, J.H. et al., 2011. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality*. *Critical Care Medicine*, 39(2), pp.259–265.
- Brandstrup, B. et al., 2012. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 109(2), pp.191–199.
- Broch, O. et al., 2012. A comparison of the Nexfin® and transcardiopulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery. *Anaesthesia*, 67(4), pp.377–383.
- Broch, O. et al., 2016. Non-invasive hemodynamic optimization in major abdominal surgery: A feasibility study. *Minerva Anestesiologica*, 82(11), pp.1158–1169.
- Bundgaard-Nielsen, M., Secher, N.H. & Kehlet, H., 2009. “Liberal” vs. “restrictive” perioperative fluid therapy a critical assessment of the evidence. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 53(7), pp.843–51.
- Bur, A. et al., 2000. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Critical care medicine*, 28(2), pp.371–6.
- Campbell, D.A. et al., 2008. Surgical Site Infection Prevention: The Importance of Operative Duration and Blood Transfusion—Results of the First American College of Surgeons—National Surgical Quality Improvement Program Best Practices Initiative. *Journal of the American College of Surgeons*, 207(6), pp.810–820.
- Camporota, L. & Beale, R., 2010. Pitfalls in haemodynamic monitoring based on the arterial pressure waveform. *Critical Care*, 14(2), p.124.
- Cannesson, M., Le Manach, Y., et al., 2011. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse

- Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness. *Anesthesiology*, 115(2), pp.231–241.
- Cannesson, M. et al., 2015. Perioperative goal-directed therapy and postoperative outcomes in patients undergoing high-risk abdominal surgery: a historical-prospective, comparative effectiveness study. *Critical Care*, 19(1), p.261.
- Cannesson, M., Aboy, M., et al., 2011. Pulse pressure variation: where are we today? *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 25(1), pp.45–56.
- Cannesson, M. et al., 2007. Respiratory Variations in Pulse Oximetry Plethysmographic Waveform Amplitude to Predict Fluid Responsiveness in the Operating Room. *Anesthesiology*, 106(6), pp.1105–1111.
- Carl, M. et al., 2009. *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf*,
- Cecconi, M. et al., 2012. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Critical Care*, 17(2), p.209.
- Cecconi, M. et al., 2014. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40(12), pp.1795–1815.
- Cecconi, M., Hofer, C., et al., 2015. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Medicine*, 41(9), pp.1529–1537.
- Cecconi, M. et al., 2007. Haemodynamic monitoring in acute heart failure. *Heart Failure Reviews*, 12(2), pp.105–111.
- Cecconi, M., Monge García, M.I., et al., 2015. The use of pulse pressure variation and stroke volume variation in spontaneously breathing patients to assess dynamic arterial elastance and to predict arterial pressure response to fluid administration. *Anesthesia and Analgesia*, 120(1), pp.76–84.
- Cecconi, M. & Aya, H.D., 2013. Central venous pressure cannot predict fluid-responsiveness. *Evid Based Med*, 19(2), p.63.
- Cecconi, M., Parsons, A.K. & Rhodes, A., 2011. What is a fluid challenge? *Current Opinion in Critical Care*, 17(3), pp.290–295.
- Challand, C. et al., 2012. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 108(1), pp.53–62.
- Charron, C. et al., 2006. The Influence of Tidal Volume on the Dynamic Variables of Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 102(5), pp.1511–1517.
- Chaudhary, T., Hohenstein, C. & Bayer, O., 2011. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin.*, Springer-Verlag.

- Chen, G. et al., 2012. Comparison of noninvasive cardiac output measurements using the Nexfin monitoring device and the esophageal Doppler. *Journal of Clinical Anesthesia*, 24(4), pp.275–283.
- Cohn, J.N., Pinkerson, A.L. & Tristani, F.E., 1967. Mechanism of pulsus paradoxus in clinical shock. *Journal of Clinical Investigation*, 46(11), pp.1744–1755.
- Colantonio, L. et al., 2015. A Randomized Trial of Goal Directed vs Standard Fluid Therapy in Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 19(4), pp.722–729.
- Compton, F. & Schafer, J.-H., 2009. Noninvasive Cardiac Output Determination: Broadening the Applicability of Hemodynamic Monitoring. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 13(1), pp.44–55.
- Connors, A.F. et al., 1996. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*, 276(11), pp.889–97.
- Dellinger, R.P. et al., 2013. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Medicine*, 39(2), pp.165–228.
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2014. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. *AWMF-Register-Nr. 001/020*. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09.pdf [Accessed August 4, 2017].
- Donati, A. et al., 2007. Goal-Directed Intraoperative Therapy Reduces Morbidity and Length of Hospital Stay in High-Risk Surgical Patients. *Chest*, 132(6).
- E., B.-G. et al., 2002. Comparison of arterial systolic pressure variation with other clinical parameters to predict the response to fluid challenges during cardiac surgery. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 69(1–2), pp.96–100.
- Eyre, L. & Breen, A., 2010. Optimal volaemic status and predicting fluid responsiveness. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 10(2), pp.59–62.
- Felbinger, T.W. et al., 2002. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *Journal of Clinical Anesthesia*, 14(4), pp.296–301.
- Fischer, M.O. et al., 2013. Assessment of changes in cardiac index and fluid responsiveness: A comparison of Nexfin and transpulmonary thermodilution. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 57(6), pp.704–712.
- Fischer, M.O. et al., 2012. Non-invasive continuous arterial pressure and cardiac index monitoring with Nexfin after cardiac surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 109(4),

pp.514–521.

- Fortin, J. et al., 2006. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Computers in Biology and Medicine*.
- Frank, O., 1899. Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Mathematische Analyse. *Zeitschrift für Biologie*, (37), pp.483–526.
- Frank, O., 1930. Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen-und Windkesseltheorie. *Z Biol*, 90, pp.405–409.
- Gan, T.J. et al., 2002. Goal-directed Intraoperative Fluid Administration Reduces Length of Hospital Stay after Major Surgery. *Anesthesiology*, 97(4), pp.820–826.
- Ganz, W. & Swan, H.J., 1972. Measurement of blood flow by thermodilution. *The American journal of cardiology*, 29(2), pp.241–6.
- García, M.I.M. et al., 2014. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Critical Care*, 18(6), p.626.
- Ghneim, M.H. et al., 2013. Goal directed fluid resuscitation decreases time for lactate clearance and facilitates early fascial closure in damage control surgery. *The American Journal of Surgery*, 206(6), pp.995–1000.
- Giglio, M.T. et al., 2009. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*, 103(5), pp.637–646.
- Goarin, J.P. et al., 2011. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure. *Anesthesiology*, 89(2), pp.231–241.
- Goepfert, M.S. et al., 2013. Individually Optimized Hemodynamic Therapy Reduces Complications and Length of Stay in the Intensive Care Unit. *Anesthesiology*, 119(4), pp.824–836.
- Goepfert, M.S.G. et al., 2007. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Medicine*, 33(1), pp.96–103.
- Graham, T., 1861. Liquid Diffusion Applied to Analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 151, pp.183–224.
- Grocott, M.P.W., Mythen, M.G. & Gan, T.J., 2005. Perioperative Fluid Management and Clinical Outcomes in Adults. *Anesthesia & Analgesia*, 100(4), pp.1093–1106.
- Guarracino, F., Baldassarri, R. & Pinsky, M.R., 2013. Ventriculo-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. *Critical Care*, 17(2), p.213.
- Gupta, R. & Gan, T.J., 2016. Peri-operative fluid management to enhance recovery. *Anaesthesia*, 71(S1), pp.40–45.
- Gurgel, S.T. & do Nascimento, P., 2011. Maintaining Tissue Perfusion in High-Risk Surgical

- Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 112(6), pp.1384–1391.
- Guyton, A.C., Richardson, T.Q. & Langston, J.B., 1964. Regulation of cardiac output and venous return. *Clinical anesthesia*, 3, p.1.
- Haas, S. & Reuter, D.A., 2014. Hypotension in der Intensivmedizin. *Refresher Course: Aktuelles Wissen für Anästhesisten*, 40, pp.87–94.
- Hadian, M. & Pinsky, M.R., 2006. Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Critical Care*, 10(3), p.S8.
- Hamilton, M.A., Cecconi, M. & Rhodes, A., 2011. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 112(6), pp.1392–1402.
- Harms, M.P. et al., 1999. Continuous stroke volume monitoring by modelling flow from non-invasive measurement of arterial pressure in humans under orthostatic stress. *Clinical science (London, England : 1979)*, 97(3), pp.291–301.
- Harten, J. et al., 2008. Effect of intraoperative fluid optimisation on renal function in patients undergoing emergency abdominal surgery: A randomised controlled pilot study (ISRCTN 11799696). *International Journal of Surgery*, 6(3), pp.197–204.
- Hatton, K.W., 2012. Do hemodynamic measures accurately predict volume responsiveness when lung compliance is severely reduced by acute lung injury/acute respiratory distress syndrome?*. *Critical Care Medicine*, 40(1), pp.327–328.
- Heck, M. et al., 2014. *Repetitorium Intensivmedizin: Vorbereitung auf die Prüfung »Intensivmedizin«*, Berlin, Heidelberg: Springer.
- Heenen, S., De Backer, D. & Vincent, J.-L.J.-L., 2006. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Critical Care*, 10(4), p.R102.
- Henry, C.B. & Duling, B.R., 2000. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 279(6), pp.H2815–H2823.
- Hofhuizen, C. et al., 2014. Validation of noninvasive pulse contour cardiac output using finger arterial pressure in cardiac surgery patients requiring fluid therapy.
- Howes, T.E. et al., 2015. Postoperative morbidity survey, mortality and length of stay following emergency laparotomy. *Anaesthesia*, 70(9), pp.1020–1027.
- Imholz, B.P.M. et al., 1998. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring:assessment of the technology. *Cardiovascular Research*, 38(3), pp.605–616.
- Inneh, I.A. et al., 2015. Role of Sociodemographic, Co-morbid and Intraoperative Factors in Length of Stay Following Primary Total Hip Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*, 30(12),

pp.2092–2097.

- Jain, R.K. et al., 2010. VARIABILITY IN CENTRAL VENOUS PRESSURE MEASUREMENTS AND THE POTENTIAL IMPACT ON FLUID MANAGEMENT. *Shock*, 33(3), pp.253–257.
- Jansen, T.C. et al., 2010. Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(6), pp.752–761.
- Jhanji, S. et al., 2010. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Critical Care*, 14(4), p.R151.
- Jhanji, S. et al., 2009. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Medicine*, 35(4), pp.671–677.
- Jones, A.E. et al., 2010. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy_{title>}A Randomized Clinical Trial_{title>}; *JAMA*, 303(8), p.739.
- Joosten, A. et al., 2015. Goal-Directed fluid therapy with closed-loop assistance during moderate risk surgery using noninvasive cardiac output monitoring: A pilot study A. R. Absalom, ed. *British Journal of Anaesthesia*, 114(6), pp.886–892.
- Junghans, T. et al., 2006. Hypovolemia after traditional preoperative care in patients undergoing colonic surgery is underrepresented in conventional hemodynamic monitoring. *International Journal of Colorectal Disease*, 21(7), pp.693–697.
- Kelly, R.P. et al., 1992. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*, 86(2), pp.513–521.
- Kern, J.W. & Shoemaker, W.C., 2002. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients*. *Critical Care Medicine*, 30(8).
- Kessler, S. et al., 2003. Influence of operation duration on perioperative morbidity in revision total hip arthroplasty. *Acta orthopaedica Belgica*, 69(4), pp.328–33.
- Khuri, S.F. et al., 2005. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Annals of surgery*, 242(3), pp.326–41–3.
- Kumar, A. et al., 2004. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical care medicine*, 32(3), pp.691–9.
- Langewouters, G.J. et al., 1998. Why use Finapres or Portapres rather than intraarterial or intermittent non-invasive techniques of blood pressure measurement? *Journal of Medical Engineering & Technology*, 22(1), pp.37–43.
- Lansdorp, B. et al., 2011. Non-invasive measurement of pulse pressure variation and systolic pressure variation using a finger cuff corresponds with intra-arterial measurement. *BJA*:

- British Journal of Anaesthesia*, 107(4), pp.540–545.
- Lobo, D.N., Macafee, D.A.L. & Allison, S.P., 2006. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(3), pp.439–455.
- Lopes, M.R. et al., 2007. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Critical Care*, 11(5), p.R100.
- Mahjoub, Y. et al., 2009. Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle*. *Critical Care Medicine*, 37(9), pp.2570–2575.
- Maj, G. et al., 2011. Cardiac Index Assessment by the Pressure Recording Analytic Method in Unstable Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 25(3), pp.476–480.
- Marik, P.E. et al., 2009. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature*. *Critical care medicine*, 37(9), pp.2642–7.
- Marik, P.E., Baram, M. & Vahid, B., 2008. Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness?*: A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Mares. *Chest*, 134(1), pp.172–178.
- Marik, P.E. & Cavallazzi, R., 2013. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense*. *Critical Care Medicine*, 41(7), pp.1774–1781.
- Marik, P.E., Monnet, X. & Teboul, J.-L., 2011. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of Intensive Care*, 1(1), p.1.
- Martina Jerson R., M.S. et al., 2012. Noninvasive Continuous Arterial Blood Pressure Monitoring with Nexfin®. *Anesthesiology*, 116(5), pp.1092–1103.
- Marx, G. et al., 2015. *Die Intensivmedizin* G. Marx et al., eds., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Mayer, J. et al., 2010. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Critical Care*, 14(1), p.R18.
- Michard, F., 2005. Changes in Arterial Pressure during Mechanical Ventilation. *Anesthesiology*, 103(2), pp.419–428.
- Michard, F. et al., 2000. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(1), pp.134–138.

- Michard, F. & Teboul, J.-L., 2000. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Critical Care*, 4(5), p.282.
- Miller, T.E., Roche, A.M. & Gan, T.J., 2011. Poor Adoption of Hemodynamic Optimization During Major Surgery: Are We Practicing Substandard Care? *Anesthesia & Analgesia*, 112(6).
- Mitchell, J.P. et al., 1993. Improved Outcome Based on Fluid Management in Critically Ill Patients Requiring Pulmonary Artery Catheterization. *Survey of Anesthesiology*, 37(3).
- Monge Garcia, M.I., Gil Cano, A. & Gracia Romero, M., 2011. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Critical Care*, 15(1), p.R15.
- Monnet, X. et al., 2011. Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine*. *Critical Care Medicine*, 39(6), pp.1394–1399.
- Monnet, X. et al., 2012. The estimation of cardiac output by the Nexfin device is of poor reliability for tracking the effects of a fluid challenge. *Critical Care*, 16(5), p.R212.
- Morgan, B.C., Dillard, D.H. & Guntheroth, W.G., 1966. Effect of cardiac and respiratory cycle on pulmonary vein flow, pressure, and diameter. *Journal of Applied Physiology*, 21(4).
- Murphy, C. V. et al., 2009. The Importance of Fluid Management in Acute Lung Injury Secondary to Septic Shock. *Chest*, 136(1), pp.102–109.
- Mythen, M.G. & Webb, A.R., 1994. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Medicine*, 20(2), pp.99–104.
- Nadeau, S. & Noble, W.H., 1986. Limitations of cardiac output measurements by thermodilution. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 33(6), pp.780–784.
- Neuburger, J. et al., 2013. Socioeconomic differences in patient-reported outcomes after a hip or knee replacement in the English National Health Service. *Journal of Public Health*, 35(1), pp.115–124.
- Nisanevich, V.M.D. et al., 2005. Effect of Intraoperative Fluid Management on Outcome after Intraabdominal Surgery. *Anesthesiology*, 103(1), pp.25–32.
- Noblett, S.E. et al., 2006. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *British Journal of Surgery*, 93(9), pp.1069–1076.
- Oscier, C. & Cecconi, M., 2016. Goal-directed therapy to maintain haemostasis. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 30(2), pp.217–228.
- Osman, D. et al., 2007. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*. *Critical Care Medicine*, 35(1), pp.64–68.

- Ospina-Tascon, G. et al., 2010. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Medicine*, 36(6), pp.949–955.
- Payen, D. & Gayat, E., 2006. Which general intensive care unit patients can benefit from placement of the pulmonary artery catheter? *Critical Care*, 10(Suppl 3), p.S7.
- Pearse, R. et al., 2005. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Critical Care*, 9(6), p.R687.
- Pearse, R.M. et al., 2014. Effect of a Perioperative, Cardiac Output–Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery. *JAMA*, 311(21), p.2181.
- Penaz, J., 1973. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest of the 10th international conference on medical and biological engineering-Dresden, 1973*, 104.
- Penáz, J., Voigt, A. & Teichmann, W., 1976. [Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement]. *Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, 31(24), pp.1030–3.
- Perel, A., Pizov, R. & Cotev, S., 1987. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*, 67(4), pp.498–502.
- Perel, A., Wesselink, W. & Settels, J., 2011. The Nexfin Monitor – A Totally Non-Invasive Cardiac Output Monitor. In *Anaesthesia, Pharmacology, Intensive Care and Emergency Medicine A.P.I.C.E.* Milano: Springer Milan, pp. 103–108.
- Persichini, R. et al., 2012. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock*. *Critical Care Medicine*, 40(12), pp.3146–3153.
- Pestaña, D. et al., 2014. Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Optimization Using Noninvasive Cardiac Output Monitoring in Major Abdominal Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 119(3), pp.579–587.
- Pestel, G. & Fukui, K., 2009. Arterielle Pulskurve und Volumenstatus. *Der Anaesthesist*, 58(4), pp.415–420.
- Pickering, T.G. et al., 2005. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Circulation*, 111(5).
- Pierrakos, C. et al., 2012. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Medicine*, 38(3), pp.422–428.
- Pinsky, M.R. & Payen, D., 2005. Functional hemodynamic monitoring. *Critical Care*, 9(6), p.566.

- Pinsky, M.R. & Vincent, J.-L., 2005. Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Critical Care Medicine*, 33(5), pp.1119–1122.
- Poldermans, D. et al., 2010. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 27(2), pp.92–137.
- Pölonen, P. et al., 2000. A Prospective, Randomized Study of Goal-Oriented Hemodynamic Therapy in Cardiac Surgical Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 90(5), pp.1052–1059.
- Preisman, S. et al., 2005. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: Functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *British Journal of Anaesthesia*, 95(6), pp.746–755.
- ProCESS Investigators et al., 2014. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England journal of medicine*, 370(18), pp.1683–93.
- Procter, L.D. et al., 2010. General Surgical Operative Duration Is Associated with Increased Risk-Adjusted Infectious Complication Rates and Length of Hospital Stay. *Journal of the American College of Surgeons*, 210(1), p.60–65.e2.
- Prytherch, D.R. et al., 1998. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. *British Journal of Surgery*, 85(9), pp.1217–1220.
- Ramsingh, D., Alexander, B. & Cannesson, M., 2013. Clinical review: Does it matter which hemodynamic monitoring system is used? *Critical care (London, England)*, 17(2), p.208.
- Ramsingh, D.S. et al., 2013. Outcome impact of goal directed fluid therapy during high risk abdominal surgery in low to moderate risk patients: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 27(3), pp.249–257.
- Raper, R. & Sibbald, W.J., 1986. Misled by the wedge? The Swan-Ganz catheter and left ventricular preload. *Chest*, 89(3), pp.427–34.
- Rauch, H. et al., 2002. Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 46(4), pp.424–429.
- Reinhart, K. et al., 2010. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deut. GMS German Medical Science, 8, p.Doc14.
- Renner, J. et al., 2008. Effect of elevated PEEP on dynamic variables of fluid responsiveness in a pediatric animal model. *Pediatric Anesthesia*, 18(12), pp.1170–1177.
- Renner, J., Meybohm, P., et al., 2009. Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model. *Paediatric anaesthesia*, 19(7), pp.688–94.

- Renner, J., Gruenewald, M., et al., 2009. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model*. *Critical Care Medicine*, 37(2), pp.650–658.
- Renner, J. et al., 2011. Non-invasive prediction of fluid responsiveness in infants using pleth variability index. *Anaesthesia*, 66(7), pp.582–589.
- Renner, J., Broch, O. & Bein, B., 2012. Perioperatives Flüssigkeitsmanagement - Abschätzung des Volumenstatus. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*.
- Reuter, D.A. et al., 2010. Cardiac Output Monitoring Using Indicator-Dilution Techniques: Basics, Limits, and Perspectives. *Anesthesia & Analgesia*, 110(3), pp.799–811.
- Rinehart, J. et al., 2012. Intraoperative Stroke Volume Optimization Using Stroke Volume, Arterial Pressure, and Heart Rate: Closed-Loop (Learning Intravenous Resuscitator) Versus Anesthesiologists. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 26(5), pp.933–939.
- Rivers, E. et al., 2001. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19), pp.1368–1377.
- Roche, J.J.W. et al., 2005. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 331(7529), p.1374.
- Rollins, K.E. & Lobo, D.N., 2016. Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy in Elective Major Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of surgery*, 263(3).
- Roy, R.C., 2010. Central venous pressure in clinical care algorithms: Are anesthesiologists and intensivists ready? *Anesthesia and Analgesia*, 111(3), pp.591–592.
- Salzwedel, C. et al., 2013. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Critical Care*, 17(5), p.R191.
- Scheeren, T.W.L. et al., 2013. Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: A prospective randomized multicentre study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 27(3), pp.225–233.
- Schmidt, R.F., Lang, F. & Heckmann, F., 2010. *Physiologie des Menschen*,
- Schulz, K.F. & Grimes, D.A., 2007. Reihe Epidemiologie 8: Verblindung in randomisierten Studien: Wie man verdeckt, wer was erhalten hat. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care*, 101(9), pp.630–637.
- Sharrock, A.E. et al., 2017. Emergency Abdominal Surgery in the Elderly: Can We Predict

- Mortality? *World Journal of Surgery*, 41(2), pp.402–409.
- Shaw, A. & Raghunathan, K., 2013. Fluid management in cardiac surgery: Colloid or crystalloid? *Anesthesiology Clinics*, 31(2), pp.269–280.
- Shoemaker, W.C., Appel, P.L. & Kram, H.B., 1992. Role of Oxygen Debt in the Development of Organ Failure Sepsis, and Death in High-Risk Surgical Patients. *Chest*, 102(1), pp.208–215.
- Silva, E. et al., 2004. Effects of fluid challenge on gastric mucosal PCO₂ septic patients. *Intensive Care Medicine*, 30(3), pp.423–429.
- Squara, P. et al., 2007. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): A clinical validation. *Intensive Care Medicine*, 33(7), pp.1191–1194.
- Starling, E.H. & Visscher, M.B., 1927. The regulation of the energy output of the heart. *The Journal of physiology*, 62(3), pp.243–61.
- Stens, J. et al., 2016. Non-invasive measurements of pulse pressure variation and stroke volume variation in anesthetized patients using the Nexfin blood pressure monitor. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30(5), pp.587–594.
- Stens, J. et al., 2017. The added value of cardiac index and pulse pressure variation monitoring to mean arterial pressure-guided volume therapy in moderate-risk abdominal surgery (COGUIDE): a pragmatic multicentre randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 72(9), pp.1078–1087.
- Stewart, G.N., 1897. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *The Journal of physiology*, 22(3), pp.159–83.
- Stover, J.F. et al., 2009. Noninvasive cardiac output and blood pressure monitoring cannot replace an invasive monitoring system in critically ill patients. *BMC Anesthesiology*, 9(1), p.6.
- Sun, D. et al., 2002. Norepinephrine Elicits β ₂-Receptor–Mediated Dilation of Isolated Human Coronary Arterioles. *Circulation*, 106(5).
- Takahashi, H., Tagawa, K. & Suzuki, T., 2012. Effect of individualized goal directed therapy on outcome after major surgery. *Japanese Journal of Anesthesiology*, 61(10).
- Thiel, H. & Roewer, N., 2014. *Anästhesiologische Pharmakotherapie : von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis* 3., überar., Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Tran Ba Loc, P. et al., 2010. Elderly POSSUM, a dedicated score for prediction of mortality and morbidity after major colorectal surgery in older patients. *British Journal of Surgery*, 97(3), pp.396–403.
- Trof, R.J. et al., 2010. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Medicine*, 36(4), pp.697–701.

- Varga, A., Garcia, M.A.R. & Picano, E., 2006. Safety of Stress Echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *The American Journal of Cardiology*, 98(4), pp.541–543.
- Vincent, J.-L. et al., 2011. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Critical Care*, 15(4), p.229.
- Vincent, J.L. & Hall, J.B., 2011. *Encyclopedia of intensive care medicine*, Springer.
- Voldby, A.W. & Brandstrup, B., 2016. Fluid therapy in the perioperative setting—a clinical review. *Journal of Intensive Care*, 4(1), p.27.
- Vos, J.J. et al., 2015. Noninvasive pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness at multiple thresholds: a prospective observational study. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 62(11), pp.1153–1160.
- W.F. Hamilton et. al., 1932. Studies on the circulation. 4. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological condition. *Am. J. Physiol.*, 99(3), pp.534–546.
- de Waal, E.E., Wappler, F. & Buhre, W.F., 2009. Cardiac output monitoring. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 22(1), pp.71–77.
- Wakeling, H.G. et al., 2005. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 95(5), pp.634–642.
- Watson, X. & Cecconi, M., 2017. Haemodynamic monitoring in the peri-operative period: the past, the present and the future. *Anaesthesia*, 72(S1), pp.7–15.
- Wesseling, K.H. et al., 1993. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of Applied Physiology*, 74(5).
- Wesseling, K.H., 1996. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Zeitschrift fur Kardiologie*, 85 Suppl 3, p.38–44.
- Wesseling, K.H., Langewouters, G.J. & Goedhard, W.J.A., 1984. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *Journal of Biomechanics*.
- Wilson, J. et al., 1999. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ (Clinical research ed.)*, 318(7191), pp.1099–1103.
- Wolters, U. et al., 1996. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia*, 77(2), pp.217–222.
- Yates, D.R.A. et al., 2014. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *British Journal of Anaesthesia*.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
\dot{Q}	Stromstärke
(dp/dT)	linksventrikuläre Kontraktilität
%	Prozent
A.	Arteria/ Arterie
ABW	Aktuelles Körpergewicht (actual body weight)
ASA	Physiologischer Status- Einteilung nach der American Society of Anesthesiologists
A_{sys}	Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve
Az.	Aktenzeichen
C	Konzentration
cal	Kalibrierungsfaktor
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO	Cardiac Output
DAB	Apfelsäure
dl	Deziliter
EGDT/ GDT	Frühe, zielgerichtete Therapie (Early Goal Directed Therapy)
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alli/ alliae/ alia (und andere)
exp.	Expiratorisch
FFP	Frischplasma (Fresh Frozen Plasma)
h	Stunde
Hb	Hämoglobin Konzentration
HES	Hydoxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
insp.	inspiratorisch
kD	Kilo Dalton
kg	Kilogramm
KG	Kontrollgruppe
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche

L	Liter
m	Meter
MAD	Mittlerer arterieller Druck
max.	Maximum
mg	Milligramm
min	Minuten
min.	Minimum
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mosmo.	milliosmol
NaCl	Natriumchlorid
NOR	Noradrenalin
OP	Operation
PAK	Pulmonalkatheter
PAOD	Pulmonalarteriellen Okklusionsdruck
PBW	vorhergesagtes Körpergewicht (predicted body weight)
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PLR	Passive Leg Raising
Possum	Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity
PP	Pulsdruck (Pulse Pressure)
PPV	Pulsdruckvariation (Pulse Pressure Variation)
PSA	Systolischer Anteil der arteriellen Pulskurve
PVI	Pleth Variability Index
s.	siehe
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SAP	Systolischer arterieller Druck
SD	Standardabweichung
SG	Studiengruppe
SID	Starke Ionen Differenz
spO ₂	Sauerstoffsättigung
SPV	Systolische Druck Variation (Systolic Pressure Variation)
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex (Stroke Volume Index)
SvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	Schlagvolumenwiderstand (Systemic Vascular Resistance)

SVV	Schlagvolumenvariation (Stroke Volume Variation)
TPR	Totaler Peripherer Widerstand
V.	Vena/Vene
Z_{Ao}	Impedanz der Aorta
Z_{in}	kardiale Nachlast (CO-Trek)
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter
μm	Mikrometer

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Flüssigkeits- und Katecholamintherapie in der Studiengruppe anhand der hämodynamischen Parameter	14
Abbildung 2	Pulskonturanalyse	21
Abbildung 3	Häufigkeiten der verschiedenen Operationsgebiete im Gruppenvergleich	33
Abbildung 4	Intraoperative Flüssigkeitsbilanz im Gruppenvergleich	35
Abbildung 5	Durchschnittliche Intraoperative Volumensubstitution in ml	36
Abbildung 6	Volumengesamtmenge in ml zum Zeitpunkt X	36
Abbildung 7	Durchschnittliche Menge von kristalloider Flüssigkeit pro Patient für einen bestimmten Zeitpunkt X	37
Abbildung 8	Herzindex intraoperativ	39
Abbildung 9	PPV intraoperativ	40
Abbildung 10	MAD im Gruppenvergleich	41
Abbildung 11	ZVD im Gruppenvergleich	42
Abbildung 12	Darstellung ScvO ₂ in einem Box-Whiskers-Plot	43
Abbildung 13	Herzindex und PPV Daten der Studiengruppe	44
Abbildung 14	Herzindex und PPV Daten der Kontrollgruppe	44
Abbildung 15	Herzindex und MAD im Verhältnis in der Studiengruppe	45
Abbildung 16	Herzindex und MAD im Verhältnis in der Kontrollgruppe	45
Abbildung 17	PPV, MAD & ZVD Studiengruppe	46
Abbildung 18	PPV, MAD & ZVD Kontrollgruppe	46
Abbildung 19	Dobutamin Infusionsgeschwindigkeit und Herzindex Veränderung	47

6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Dynamische Variablen der Volumenreagibilität	23
Tabelle 2	Demographische Daten und präoperative Patientencharakteristika	32
Tabelle 3	Art und Lokalisation der operativen Eingriffe	33
Tabelle 4	Intraoperative Flüssigkeitsbilanz im Gruppenvergleich	34
Tabelle 5	Intraoperativer Vergleich der Katecholamingabe im Gruppenvergleich	38
Tabelle 6	Intraoperative hämodynamische Daten	38
Tabelle 7	Dobutamin Infusionsgeschwindigkeit und Herzindex Veränderung	48

CASE REPORT FORM - Nexfin group

Randomized Study comparing a Goal directed Therapy via non-invasive Cardiac Index trending (Nexfin) versus standard care in general surgical patients.

A Prospective Randomized Study

ADDRESS OF STUDY SITE

Research group:

Dr. A. Carstens, PD Dr. J. Renner, Prof. Dr. B. Bein

Patient Number

Informed consent

Yes ☐

No ☐

Inclusion/exclusion criteria have been confirmed

Yes ☐

No ☐

Randomization performed

Yes ☐

No ☐

Group:

NEXFIN Study Group ☐

Investigator's comments

I confirm that I carefully recorded all the data related to the study, which are presented in this Case Report Form.

...../...../..... (Date) : (Time)

Signature of the investigator: _____

SUITABILITY CRITERIA

INCLUSION CRITERIA (“X” one box for each question)

Criteria	Yes	No*
Abdominal, colorectal, rectal, gastric, urological and gynaecological open surgery expected to take longer than 90 minutes and / or the estimated blood loss >20%.		
ASA 2 or 3		
Informed Consent		
Patients in whom a central venous catheter is indicated		
Patients in whom a radial artery catheter may be indicated		

* If any question is answered **NO**, this subject must **NOT ENTER** this study

EXCLUSION CRITERIA (“X”one box for each question)

Criteria	Yes*	No
Major surgery including but not limited to: open chest procedures etc.		
ASA 1, 4 or more		
No informed consent		
Planned Laparoscopic procedures		
Arrhythmia (AF), known severe Aortic stenosis		
Pregnant or lactating women		
Age under 18		

* If any question is answered **YES**, this subject must **NOT ENTER** this study

BASELINE ASA SCORE (“x” one box)

Status	Disease state	Value
Class 1	No organic, physiologic, biochemical, or psychiatric disturbance	
Class 2	Mild to moderate systemic disturbance that may not be related to the reason for surgery	
Class 3	Severe systemic disturbance that may or may not be related to the reason for surgery	
Class 4	Severe systemic disturbance that is life threatening with or without surgery	
Class 5	Moribund patient who has little chance of survival but is submitted to surgery as a last resort (resuscitative effort)	
E	Any patient in whom an emergency operation is required	

PATIENT'S DETAILS

Case Number: _____

Name:

Age: years

Date of birth:/...../.....

Sex: F ☐ M ☐

Primary diagnosis:

Co-morbidity: ☐ art. Hypertonus ☐ Diabetes mellitus

☐ COPD ☐ Coronary Artery Disease

Type of surgery

Date of general hospital admission: /..... /..... time: :

Date of operation: /..... /..... time: :

Date of hospital discharge: /..... /..... time: :

Morphometric data

Height cm
Actual body weight (ABW) kg
Predicted body weight (PBW)* kg

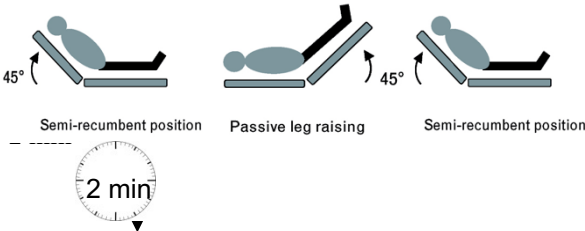
Calculation of predicted body weight (for recalculation of hemodynamic parameters and ventilatory settings):

Male PBW (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{height (cm)} - 152,4)$

Female PBW (kg) = $45,5 + 0,91 \times (\text{height (cm)} - 152,4)$

Patient label

STUDY TIMETABLE:

NEXFIN GROUP	
1 DAY PRE OPERATIVE EVALUATION	<ul style="list-style-type: none"> • Body side evaluation by NIBP <div style="text-align: center;">Left ↔ Right</div> • Passive Leg Raising Test • Prediction: Volume Responder / Non Responder  <p style="text-align: center;">Semi-recumbent position Passive leg raising Semi-recumbent position</p>
INTRAOPERATIVE EVALUATION	<ul style="list-style-type: none"> • NIRS (one side only, randomized) • NEXFIN / ProAQT Monitoring, contralateral to each other, if systolic BP difference is less than 10 mmHg, otherwise ipsilateral • Passive Leg Raising Test (PLR) Re- Evaluation: Volume Responder / Non Responder ? • Following Algorithm for Goal directed therapy after intubation
POSTOPERATIVE EVALUATION	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring 180 min continued in the Recovery Unit • 28 days Follow up for complications

PORTSMOUTH POSSUM- TO BE SCORED AT TIME OF SURGERY

<http://www.vasgbi.com/riskpossum.htm>

POSSUM score	1	2	4	8	value	points
Age (yrs)	≤60	61-70	≥71			
Cardiac signs	No failure	Diuretic, digoxin, antianginal or hypertensive therapy	Peripheral edema, warfarin therapy, borderline cardiomegaly	Raised jugular venous pressure, cardiomegaly		
Respiratory	No dyspnoea	Dyspnoea on exertion	Limiting dyspnoea (one flight), moderate COAD	Dyspnoea at rest (rate >30/min, fibrosis or consolidation)		
Systolic Blood pressure (mmHg)	110-130	100-109 131-170	90-99 ≥171	≤89		
Pulse (beats / min)	50-80	81 – 100 40 - 49	101-120	≥121 ≤39		
Glasgow coma score	15	12-14	9-11	≤8		
Hemoglobin (g/100ml)	13-16	11.5 – 12.9 16.1 – 17.0	10.0 – 11.4 17.1 – 18.0	≤9.9 ≥18.1		
White cell count (x10 ¹² /l)	4-10	10.1-20.0 3.1 -4.0	≥20.1 ≤3.0			
Urea (mg/dl)	≤21	21.1-28	28.1 – 42	≥42		
Sodium (mmol/l)	≥136	131-135	126-130	≤125		
Potassium (mmol/l)	3.5 – 5.0	3.2-3.4 5.1-5.3	2.9-3.1 5.4-5.9	≤2.8 ≥6.0		
Electrocardiogram	Normal		Atrial fibrillation (rate 60-90)	Any other abnormal rhythm or ≥5 ectopics/min Q waves or ST / T wave changes		
PHYSIOLOGICAL SCORE						
Operative Severity	Minor	Moderate	Major	Major +		
Multiple Procedures	1		2	>2		
Total blood loss	≤100mL	101-500mL	501-999mL	≥1000mL		
Peritoneal soiling	None	Minor (serous fluid)	Local pus	Free bowel contents, pus or blood		
Cancer	None	Primary only	Nodal metastases	Distant metastases		
Mode of Surgery	Elective		Emergency possibly >2h Surgery <24H after adm.	Emergency <2h needed		
OPERATIVE SCORE						
Mortality:						
P-POSSUM Mortality:						
Morbidity:						

Moderate surgery : cholecystectomy, appendicectomy, mastectomy, transurethral resection of prostate. Major surgery : any laparotomy , bowel resection, cholecystectomy with choledochotomy, peripheral vascular procedure or majorputation. Major surgery + : any aortic procedure, abdominoperineal resection, pancreatic or liver resection, oesophagogastr

1 DAY PRE – OPERATIVE ASSESSMENT (SPONTANEOUS BREATHING)

Body side evaluation and Responder prediction

- Nexfin monitoring on highest evaluated manual BP side
- Passive leg raising test performance (see table and instruction below)

Each posture should be performed at least for **2 minutes**, while the patient will be asked to breath in and out equally

Documentation s. page 8

- **Prediction: Volume Responder versus non responder**
(X field below)

- **Responder therapy:**

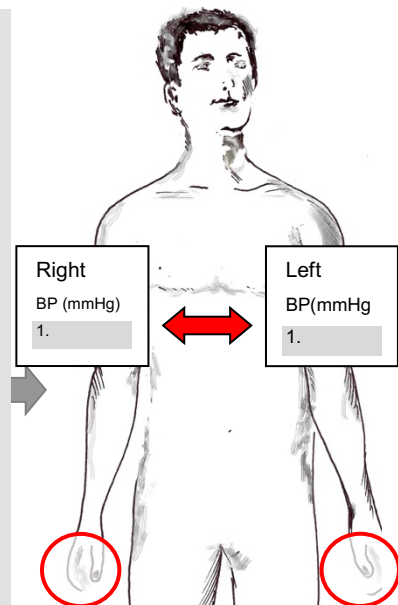
25 ml /kg KG Sterofundin® infusion via i.v. line over 12 hours

(e.g. 25 ml x 70 kg = 1750 ml / 12 h \Rightarrow 145,8 ml/h infusion rate)

- **Mark body side for Nexfin (N) monitoring and arterial line (A) on body sketch**

Arterial BP performed on contralateral body side as Nexfin Monitoring

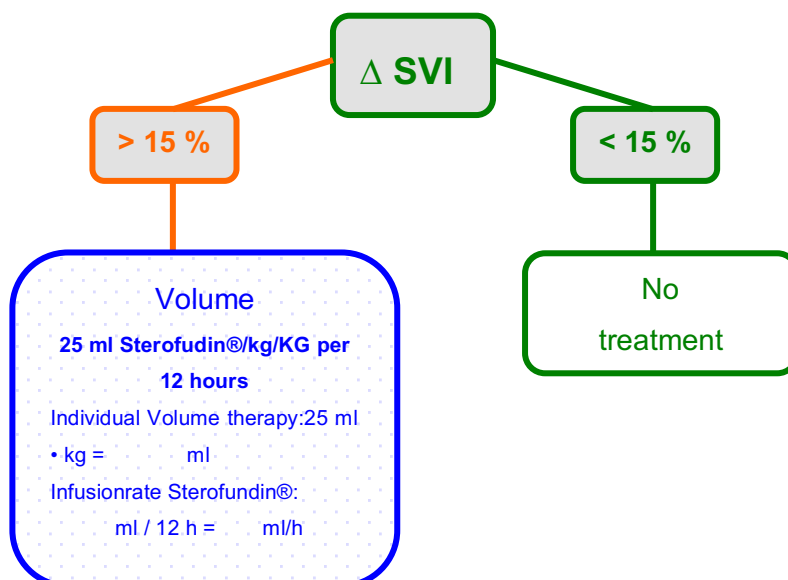
If manual BP comparison detects **>10%** difference in side ipsilateral measurement will be performed



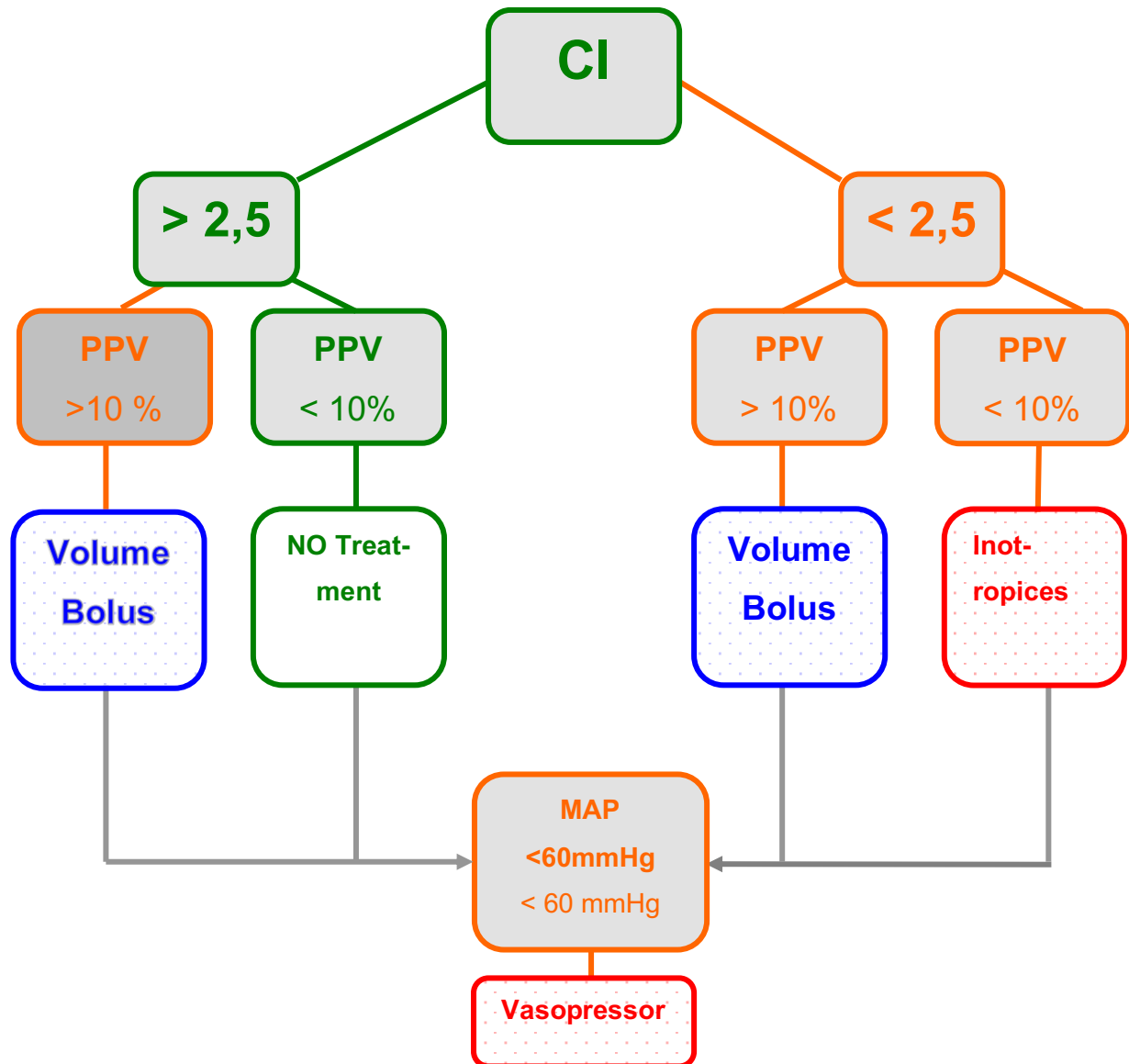
Responder prediction by NEXFIN Monitoring after PLR by SVI

YES ☐

NO ☐



NEXFIN Intra Operative Algorithm Under Ventilation



Volume 500ml Boli each 1. HES 6% Re-assessment 2. Sterofundin® following		Vasopressor Injector pump Noradrenaline 0.05 µg • kg KG • min 0.10 µg • kg KG • min 0.30 µg • kg KG • min Beispiel 70 kg KG: 3,5 ml/h start [60µg / ml]	Volume 500ml Boli each 1. HES 6% Re-assessment 2. Sterofundin® following	Inotropics Injector pump Dobutamine 2,5µg • kg KG • min 5,0µg • kg KG • min 10 µg • kg KG • min Beispiel 70 kg KG: 2,1 ml/h start [5 mg/ml]
---	--	--	---	--

HEMODYNAMIC PARAMETER pre and intra operatively: Volume Responder intraoperatively : YES ☐ NO ☐

TIME	Comment / Posture	Pro AQT				Invasiv BP			NEXFIN Monitoring													BGA	NIRS		Drugs Volume			
		OR OL				OR OL			OR OL														OR	OL				
		HI	PPV	HR	CV P	BP syst	BP dia	BP MAD	NIBP syst	NIBP dia	NIBP MAD	C I	HR	SV	SVR	spO2	spHb	PPV	SVV	DO2	dP/dT	PI %	Hb	AUC Min%	rSO2	NA ml/h	Dob ml/h	Vol
pre-Op IntraOP 0	Baseline 2min	No datas																										
	PLR 2 min																											
	Baseline 2 min																											
	Baseline 2 min																											
	PLR 2 min																											
	Baseline Ind.																											
15																												
30																												
45																												
60																												
75																												
90																												
105																												
120																												
135																												
150																												
165																												
180																												
195																												
210																												
225																												
240																												
255																												
																							Total drugs					

Ventilatory parameters record hourly

Time (hrly)	Mode	FiO ₂	P _{peak}	P _{plat}	P _{mean}	PEEP	V _T	MV	AF
	PCV								
	PCV								
	PCV								
	PCV								
	PCV								
	PCV								

Arterial blood gases, capno/oximetry

Stage	Time	Arterial blood via arterial line							
		pHa	PaCO ₂	PaO ₂	SaO ₂	BE	cLac	cHb	Bicarb
Before induction									
60 min									
120 min									
180 min									
End of surgery									
3 hrs postop									

Central venous blood gases, capno/oximetry

Stage	Time	Venous blood via central line							Capno/Oximetry	
		pHv	PvCO ₂	PvO ₂	ScvO ₂	BE	cLac	cHb	SpO ₂	EtCO ₂
Before induction										
60 min										
120 min										
180 min										
End of surgery										
3 hrs postop										

HEMODYNAMIC PARAMETER post operatively Recovery Unit

Recovery Unit Monitoring																													
TIME	Comment / Posture	Pro AQT				Invasiv BP			NEXFIN Monitoring														BGA	NIRS		Drugs Volume			
		HI	PPV	HR	CVP	BP syst	BP dia	BP MAD	NIBP syst	NIBP dia	NIBP MAD	CI	HR	SV	SVR	spO ₂	spHb	PPV	SVV	DO ₂	dP/dT	PI %	Hb	AUC Min%	rSO2	NA ml/h	Dob ml/h	Vol	
0	Art BGA																												
15																													
30																													
45																													
60	Art BGA																												
75																													
90																													
105																													
120	FiO ₂ 21%+BGA																												
135																													
150																													
165																													
180	Art BGA																												
																								Total drugs					

1. postoperative arterial and central venous Blood gas at time zero
2. No oxygen supply after 2 hours in recovery unit (unless O₂ saturation < 90%)
3. postoperative arterial and central venous blood gas at discharge time (180 min)

PERIOPERATIVE BLOOD LOSS / URINE OUTPUT / FLUID REPLACEMENT

Stage	Blood loss (ml)	Urine output (ml)	Crystalloids (ml)	Colloids (ml)	FFP (ml)	Blood products (EC, TC) (ml)	Fluid balance (ml)
Intraoperatively							
24 hrs postoperatively							

VASOPRESSOR / INOTROPICS

Stage	Norepinephrine µg 1ml = 60 µg	Dobutamine mg 1ml = 5 mg
Intraoperatively		
24hrs postoperatively		

OUTCOME

Duration of surgery, min	
Time until extubation, min	
Duration of recovery room, min	
Duration of postoperative hospital stay, days	

RETURN OF BOWEL FUNCTION (IF APPROPRIATE TO SURGERY TYPE)

Return of bowel function, flatus / defecation	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Incidence of post op nausea / vomiting	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Need for enteral feeding	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

COMPLICATIONS:

Intraoperative/ Postoperative:

(Post op complications to include; infection, respiratory, cardiovascular, abdominal, post op massive haemorrhage)

Please use next page

Complications (each post op day)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Infection																													
Resp; confirmed, Auscultation, chest xray, WBC >12x10 ³ or <4x10 ³ ml ⁻¹																													
Abdominal – Abdominal CT																													
UTI – dysuria, urine analysis																													
Wound – clinical diagnosis (redness, pus)																													
Respiratory																													
Ventilation for >24h																													
Unsuccessful extubation																													
Re-Intubation																													
Cardiovascular																													
Pulmonary edema: auscultation, x ray, ullra sound																													
Arrhythmia: ≥Lown II, ≥30 atrial extrasystoles, AF, VF																													
Hypotension: MAP <50mmHg																													
AMI: ECG ischaemic signs, trop T>0.03ng ml																													
Stroke: clinical symptoms, confirmed by CT																													
Abdominal																													
Constipation >4 days																													
Upper GI bleed																													
Re-operation																													
Renal																													
Urine Output <500 ml/ day or dialysis for ARF																													
Massive post op bleeding																													
Periop death																													

6.6. Ethikantrag

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. med. B. Bein
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
UKSH, Campus Kiel
Schwanenweg 21
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33

Datum: 14.06.2011


AZ - Kiel: B 260/11 (bitte stets angeben)
Studienplan: Multizentrische, prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich des Outcomes bei abdominalen, operativen Eingriffen bei Verwendung einer minimal-invasiven HZV-Messung mittels arterieller Pulskonturanalyse der Radialarterie
Studienplan, Studienprotokoll, Fallbericht-Formular, Patienteninformation und Einverständniserklärung
Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg vom 23.05.2011
Prüfartz: Prof Dr. B. Bein, Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel
Studienleiter: Prof. Dr. Daniel Reuter, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Datum des Antrages: 26.04.2011 (Eingang 30.05.2011)


Sehr geehrter Herr Kollege Bein,
vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als stellvertretenden Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen das Projekt keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Der im Folgenden aufgeführte Hinweis sollte jedoch beachtet werden:

Die Ethik-Kommission empfiehlt eine Änderung der einleitenden Formulierung der Patienteninformation „Sie werden eingeladen“....

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

7. Publikationen

Broch O, Carstens A, Gruenewald M, et al. Non-invasive hemodynamic optimization in major abdominal surgery: a feasibility study. *Minerva Anesthesiologica*. 2016 Nov;82(11):1158-1169.

Poster-Präsentation Deutscher Anästhesie Kongress Düsseldorf 2015:

Ziel gerichtete Therapie unter Anwendung eines nicht invasiven Nexfin® Monitorsystems bei offen chirurgischen Eingriffen

Carstens A., Nischelsky E., Vellmer L., Broch O., Grünewald, M., Francksen H., Renner J.

8. Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei den Personen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht haben und mich bei der Durchführung und Fertigstellung unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. J. Renner möchte ich herzlich für die Möglichkeit danken, in der Abteilung für Anästhesie diese Studie durchführen und bei ihm promovieren zu dürfen. Die Grundlagen zu dieser Studie und auch die gewonnenen Ergebnisse helfen mir heute bei meiner klinischen Arbeit.

Meinem Betreuer, während der Durchführung der Studie, Herrn Dr. A. Carstens danke ich für die umfassende Unterstützung und Begleitung der Arbeit.

Ein Dank gilt auch dem Team der Anästhesiepflege und dem ärztlichen Team, welche die Patienten der Studie betreut und mir bei Fragen immer zur Seite gestanden haben.

Ich danke Frau Edith Nischelsky, die mich zu Beginn der Studie mit ins Projekt geholt hat und mit der ich gemeinsam die Daten erhoben und die Patienten betreut habe.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die Durchsicht der Arbeit, die Verbesserungsvorschläge und die nicht müde werdenden Ermunterungen die Arbeit fertig zu stellen.

Danke.